

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Enzymaktivitätsbestimmungen in Thrombozyten,  
im Plasma und im Serum bei  
hyper- und aregeneratorischen Thrombozytopenien

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,  
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von  
Wolf Ehm~~ann~~  
aus Neckarrems

Mainz 1973





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Enzymaktivitätsbestimmungen in Thrombozyten,  
im Plasma und im Serum bei  
hyper- und aregeneratorischen Thrombozytopenien

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,  
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von  
Wolf Ehmann  
aus Neckarrems

Mainz 1973



|                    |                        |
|--------------------|------------------------|
| Fachbereichsdekan: | Prof. Dr. J. Fischer   |
| Referent:          | Prof. Dr. W.G.A. Ohler |
| Korreferent:       | Prof. Dr. H.P. Wolff   |

## INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                                 | <u>Seite</u> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| I. EINLEITUNG                                                                                                   | 1            |
| II. METHODIK                                                                                                    | 2            |
| III. ERGEBNISSE                                                                                                 | 6            |
| 1. Beziehung der intrathrombozytären<br>Enzymwerte untereinander                                                | 6            |
| 2. Normalbereich der intrathrombozytären<br>Enzymwerte                                                          | 7            |
| 3. Gegenüberstellung der Enzymwerte<br>von Gesunden und Kranken                                                 | 8            |
| 4. Beziehung der intrathrombozytären<br>Enzymaktivitäten zu klinischen<br>Parametern                            | 10           |
| 5. Enzymaktivitäten im zellfreien<br>Plasma und im Serum                                                        | 22           |
| 6. Modifizierung des Plasmasubtraktions-<br>verfahrens zur Bestimmung intra-<br>thrombozytärer Enzymaktivitäten | 29           |
| IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE                                                                                   | 31           |
| V. ZUSAMMENFASSUNG                                                                                              | 38           |
| VI. LITERATURVERZEICHNIS                                                                                        | 39           |
| VII. TABELLENANHANG                                                                                             | 42           |

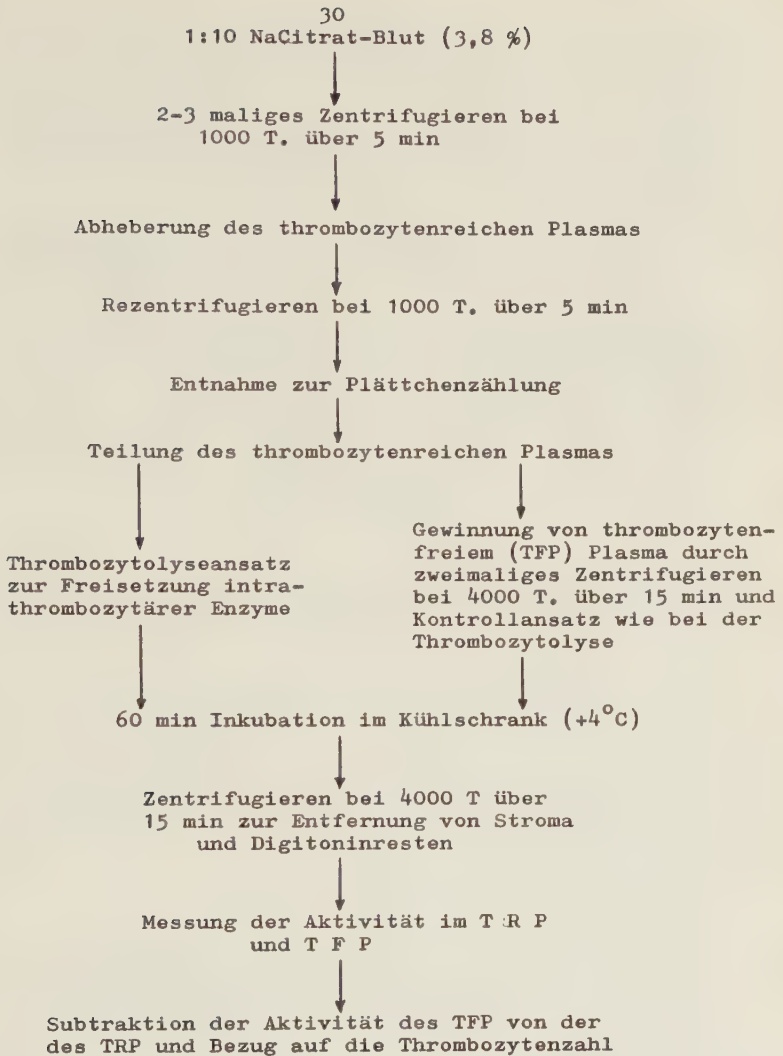


## I. Einleitung:

In den letzten zwei Jahrzehnten hat die biochemische und morphologische Erforschung der menschlichen Thrombozyten bedeutende Fortschritte gemacht. Untersuchungen über Energie- und Zellstoffwechsel (WALLER und Mitarbeiter, 1959 (19); LÖHR und WALLER, 1959 (12) ), Thrombozytenfunktionsprüfungen mit Hilfe des Thrombozytenausbreitungstestes (BREDDIN, 1968 (4) sowie Bestimmungen über die Lebenszeit der Thrombozyten (BLEIFELD, 1969 (3) ) erbrachten wichtige Ergebnisse über thrombozytär bedingte hämorrhagische Diathesen. Die intrathrombozytäre Enzymaktivitätsbestimmung mit dem Plasmasubtraktionsverfahren nach OHLER, 1966 (13) ergab wichtige Aufschlüsse bei der Untersuchung von Thrombozytopenien. Bei vermehrtem Vorliegen von jugendlichen Thrombozyten im Sinne einer hyperregeneratorischen Thrombozytopenie zeigen die Plättchen eine erhöhte Stoffwechselaktivität (OHLER, 1969 (16) ). Vorliegende Arbeit soll durch Enzymaktivitätsbestimmungen in Thrombozyten, im Plasma und im Serum weitere Daten sammeln über Möglichkeiten ihrer Beziehungen zu hyper- und aregeneratorischen Thrombozytopenien sowie zu anderen klinischen Parametern.

## II. Methodik:

- 1a) Die Bestimmung intrathrombozytärer Enzymaktivitäten mit dem Plasmasubtraktionsverfahren (OHLER, 1968 (13) ) wurde für die Glykolyseenzyme Lactatdehydrogenase (LDH), Pyruvatkinase (PK), 3-Phosphoglyceratkinase (PGK) und Glycerinaldehyd-3-phosphatdehydrogenase (GAPDH) nach den Angaben von OHLER, 1968 (13, 14) durchgeführt.
- b) Zur Bestimmung der Enzymaktivitäten im Serum wurden separat ca. 15 ml Nativ-Blut abgenommen und in vitro der Gerinnung überlassen. Der Serumüberstand durchlief dann dieselbe Behandlung wie derjenige Teil des thrombozytenreichen Plasmas zur Gewinnung von zellfreiem Plasma. Die Aktivitätsmessungen von zellfreiem Plasma und Serum erfolgten gleichzeitig.
- c) Die im späteren Verlauf der Untersuchungen durchgeführte Modifizierung, die Plasmaaktivität zusätzlich auch auf eine andere Art zu messen, geschah folgendermaßen:  
Das gewonnene thrombozytenreiche Plasma wurde dreigeteilt. Erster Teil diente wie üblich als Thrombozytolyseansatz zur Freisetzung intrathrombozytärer Enzyme. Aus dem zweiten Teil gewann man wie sonst zellfreies Plasma. Der dritte Teil wurde dann ebenso vorbereitet wie der erste, jedoch mit dem Unterschied, daß an Stelle der gesättigten Digitoninlösung bidestilliertes Wasser verwendet wurde. Ohne weitere Zentrifugation erfolgte nach der Inkubation im Kühlschrank gleichzeitig mit dem zellfreien Plasma und Serum die Enzymaktivitätsmessung.



---

Tab. 1: Versuchsanordnung zur Bestimmung intrathrombozytärer Enzymaktivitäten mit dem Plasmasubtraktionsverfahren (OHLER, 1968 (14) ).

## 2. Statistische Auswertungsmethoden

Für die freundliche und stets hilfsbereite Unterstützung und Beratung bei den statistischen Auswertungen gilt Frau Dr. P. Netter der aufrichtige Dank des Verfassers.

Mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse (KOLLER, 1969 (11) ) sollte festgestellt werden, ob bei drei Gruppen verschiedener Milzgröße sowie bei fünf Gruppen verschiedener Thrombozytopoese die Varianz zwischen diesen Gruppen größer ist als innerhalb der Gruppen. Außerdem wurden die fünf Gruppen verschiedener Thrombozytopoeseformen mit dem Test von SCHEFFÉ (KOLLER, 1969 (11) ) daraufhin untersucht, ob sich die Mittelwerte der einzelnen Gruppenpaare in jedem Parameter unterscheiden.

Produkt-Moment-Korrelationen (KOLLER, 1969 (11) ) gaben Aufschluß über den Zusammenhang der intrathrombozytären Enzyme sowie der Plasmaenzyme untereinander und ferner über die Beziehungen der Enzymaktivitäten im Thrombozyten und im Plasma zu Alter, Milzgewicht und zur Thrombozytenzahl. Mit der punkt-biserialen Korrelation wurde der Zusammenhang dieser Größen mit dem Geschlecht geprüft. Sämtliche Korrelationskoeffizienten wurden getrennt für Normalpersonen und Patienten sowie für das Gesamtkollektiv errechnet.

Der t-Test für verbundene Stichproben (KOLLER, 1969 (11) ) wurde herangezogen, um die Plasma- und Serumenzymaktivitäten sowie die Enzymwerte im zellreichen Plasma ohne Digitoninzusatz und im zellfreien Plasma miteinander zu vergleichen.

Eine Prüfung auf signifikante Unterschiede erfolgte weiterhin mittels t-Test für unverbundene Stichproben (KOLLER, 1969 (11) ) für Enzymwerte im Thrombozyten und im Plasma zwischen Normalpersonen und Patienten, zwischen

zwei Gruppen mit Links- und Rechtsverschiebung des Thrombozytenausbreitungstests und zwischen zwei Gruppen mit Thrombozytenzahlen über und unter  $100\,000/\text{mm}^3$ .

Ein Ergebnis wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn die Prüfgröße den bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,05$  tabellierten Wert erreichte oder überschritt.

In den Tabellen wurden die Signifikanzbereiche statistischer Prüfgrößen wie folgt gekennzeichnet: (Beispiel)

|                                                               |                         |                     |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------|
| $r = 0, \dots$                                                | bedeutet $p > 0,05$     | (nicht signifikant) |
| $r = 0 \text{ } \text{---} \text{---} \text{---} \text{---}$  | bedeutet $p \leq 0,05$  |                     |
| $r = \underline{0, \dots}$                                    | bedeutet $p \leq 0,01$  |                     |
| $r = \underline{\text{---} \text{---} \text{---} \text{---}}$ | bedeutet $p \leq 0,001$ |                     |

### III. Ergebnisse:

#### 1. Beziehungen der intrathrombozytären Enzymwerte unter- einander

Wie schon bei anderen Untersuchungen (OHLER, 1968 (15); EILERS, 1971 (5) ), so zeigten sich auch jetzt signifikante Beziehungen zwischen den Werten verschiedener Enzyme. Dieses parallele Verhalten gilt bei Normalpersonen, wie Abbildung 1 veranschaulicht, in hohem Maße für die LDH zur PK. Auch die GAPDH und PGK korrelieren gut miteinander.

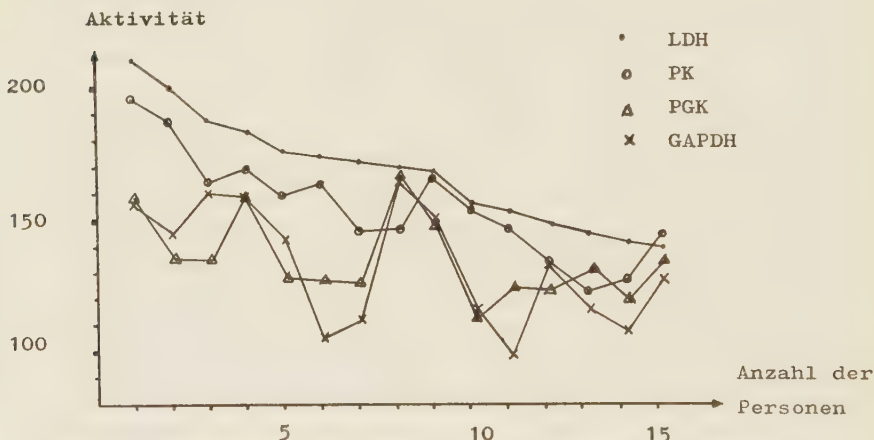


Abb. 1: Beziehung der Enzyme untereinander für Normalpersonen (n=15), geordnet in absteigender Folge nach den Werten der LDH (in I.E./ $10^{11}$  Thr.).

Geringere Signifikanz (Tab. 2) ergibt sich für das Verhalten der GAPDH und PGK zur LDH sowie für die GAPDH zur PK. Keine Signifikanz zeigt die Beziehung zwischen PGK und PK. Ein einheitliches Bild ergibt sich dagegen bei Patienten.

|             | N            | P            | G            |
|-------------|--------------|--------------|--------------|
| GAPDH - PGK | <u>0,788</u> | <u>0,841</u> | <u>0,854</u> |
| GAPDH - PK  | <u>0,551</u> | <u>0,786</u> | <u>0,803</u> |
| GAPDH - LDH | <u>0,624</u> | <u>0,825</u> | <u>0,838</u> |
| PK - PGK    | 0,480        | <u>0,826</u> | <u>0,845</u> |
| PK - LDH    | <u>0,869</u> | <u>0,855</u> | <u>0,875</u> |
| PGK - LDH   | <u>0,565</u> | <u>0,898</u> | <u>0,912</u> |

Tab. 2: Korrelationskoeffizienten für die Beziehung der Enzyme untereinander bei Normalpersonen (N) (n=15), Patienten (P) (n=45) und Gesamtkollektiv (G) (n=60).

Betrachtet man das Verhalten der intrathrombozytären Enzyme von Normalpersonen und Patienten zusammen, so erhält man auf Grund der höheren Fallzahl wieder ein einheitliches Signifikanzbild, das dem des größeren Teilkollektivs entspricht.

## 2. Normalbereich der intrathrombozytären Enzymwerte

Zur Beurteilung des Patientenkollektivs dienten die Meßwerte von 15 gesunden Personen. Mittelwerte und einfache Standardabweichungen werden in Tab. 3 mit denen von OHLER, 1968 (15) und EILERS, 1971 (5) verglichen.

|       | <u>OHLER</u> | <u>EILERS</u> | <u>eigene Werte</u> |
|-------|--------------|---------------|---------------------|
| LDH   | 173 ± 19     | 185 ± 27      | 168 ± 20            |
| PK    | 165 ± 14     | 150 ± 33      | 155 ± 20            |
| GAPDH | 143 ± 20     | 139 ± 24      | 133 ± 22            |
| PGK   | 133 ± 20     | 131 ± 26      | 135 ± 16            |

Tab. 3: Gegenüberstellung von Mittelwerten und einfachen Standardabweichungen der intrathrombozytären Enzymaktivitäten in I.E./10<sup>11</sup> Thrombozyten bei Normalpersonen (n=15).

Wie aus Tab. 3 ersichtlich, läßt sich zu den Ergebnissen von OHLER und EILERS kein großer Unterschied feststellen, einzig die Tatsachen, daß bei EILERS die Standardabweichungen größer sind und bei den eigenen Messungen, im Gegensatz zu den anderen, der Mittelwert der GAPDH unterhalb des Mittelwertes der PGK liegt.

### 3. Gegenüberstellung der Enzymwerte bei Gesunden und Kranken

Der Vergleich von Mittelwerten und einfachen Standardabweichungen bei Normalpersonen und Patienten (Tab. 4 und Abb. 2) zeigt für das Patientenkollektiv eine signifikante Erhöhung der Mittelwerte sowie eine größere Streuung gegenüber Normalpersonen.

|       | <u>Normalpersonen</u> | <u>Patienten</u> |
|-------|-----------------------|------------------|
| LDH   | 168,4 $\pm$ 20,3      | 245,0 $\pm$ 84,3 |
| PK    | 155,1 $\pm$ 20,2      | 215,2 $\pm$ 78,4 |
| PGK   | 135,5 $\pm$ 16,0      | 209,1 $\pm$ 78,4 |
| GAPDH | 133,4 $\pm$ 22,2      | 178,2 $\pm$ 67,3 |

Tab. 4: Gegenüberstellung der Mittelwerte und einfachen Standardabweichungen in I.E./10<sup>11</sup> Thrombozyten von Normalpersonen (n=15) und Patienten (n=45).

Der t-Test für unverbundene Stichproben ergab für den Vergleich zwischen Normalpersonen (n=15) und Patienten (n=45) bei allen Enzymen signifikante Unterschiede:

$$t_{LDH} = \underline{\underline{3,44}}, \quad t_{PK} = \underline{2,92}, \quad t_{PGK} = \underline{\underline{3,59}}, \quad t_{GAPDH} = \underline{2,41}.$$

Der auffallende Unterschied zu den Untersuchungen von EILERS, 1971 (5), der bei Patienten gegenüber Normalpersonen nur eine größere Streuung bei gleichbleibenden Mittelwerten fand, dürfte zum einen am Krankengut liegen

und zum zweiten an der Tatsache, daß bei den eigenen Untersuchungen keine der untersuchten Personen unterhalb der Normgrenze liegende Enzymwerte aufweisen.

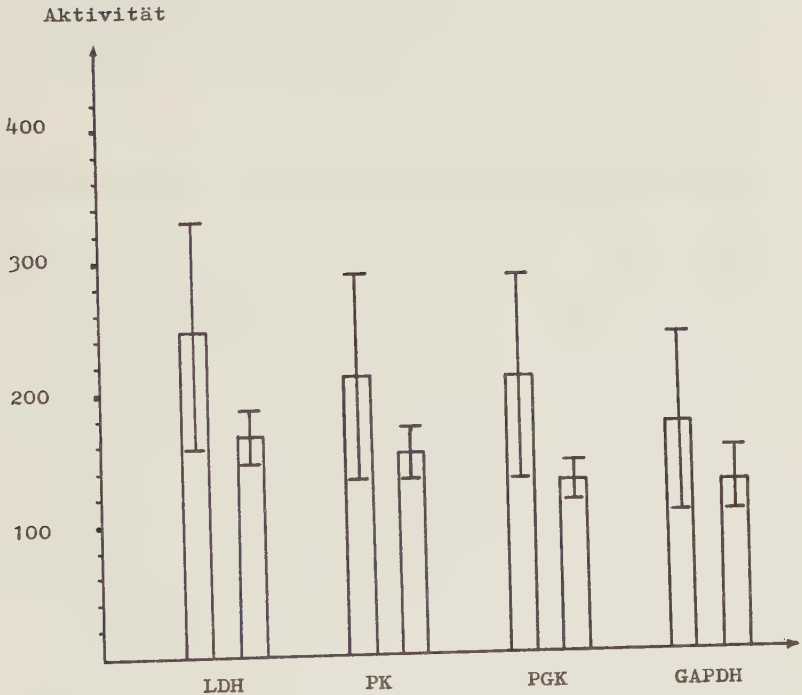


Abb. 2: Gegenüberstellung der Mittelwerte und einfachen Standardabweichungen von Patienten (jeweils links) und Normalpersonen in I.E./ $10^{11}$  Thrombozyten.

4. Beziehung der intrathrombozytären Enzymaktivitäten zu klinischen Parametern

Inwieweit eine Aufgliederung in einzelne Gruppen mit signifikanten Unterschieden in den Enzymaktivitäten möglich sein wird, müssen die Untersuchungen zu klinischen Parametern erbringen. In diesem Zusammenhang interessiert vor allem auf Grund der Themenstellung die Frage nach der Beziehung zwischen Thrombozytopoese und intrathrombozytären Enzymaktivitäten.

a) Beziehung zwischen Thrombozytopoese und Enzymaktivitäten

OHLER, 1969 (16) deutet in seiner Arbeit auf den Zusammenhang zwischen intrathrombozytären Enzymaktivitäten und Thrombozytopoese hin, in dem Sinne, daß bei einer hyperregeneratorischen Thrombozytopenie die quantitativ vermehrten jugendlichen Thrombozyten für die Erhöhung der intrathrombozytären Enzyme verantwortlich sind.

Bei Untersuchungen mit dem Thrombozytenausbreitungstest nach BREDDIN, 1968 (4) finden er selbst sowie SCHIMPF und MORGENSTERN, 1968 (18) bei verstärkter Thrombozytopoese überwiegend große jugendliche Formen. Bei den eigenen Untersuchungen dienten als Kriterien die Knochenmarkausstriche der Thrombozytopeniker mit den Angaben:

1. zahlreiche, 2. ausreichend, 3. vereinzelt, 4. keine Megakaryozyten<sup>x)</sup>.

Die Meßwerte von Abb. 3 zeigen eine signifikante Abhängigkeit der Enzymaktivitäten von der Thrombozytopoese. Nach den vorliegenden Ergebnissen kann gesagt werden, daß bei einer hyperregeneratorischen Thrombozytopenie die Enzymaktivitäten immer erhöht sind, und bei einer aregeneratorischen Form die Aktivitäten nicht über den Normbereich hinausgehen.

x) Die Beurteilung der Knochenmarkausstriche erfolgte im hämatologischen Labor (Prof. Dr. J. Fischer).

Da zwischen den einzelnen Gruppen im Streuungsbereich fließende Übergänge bestehen, ließe sich differentialdiagnostisch nur die eine Tatsache verwerten, daß bei einem Thrombozytopeniker mit intrathrombozytären Enzymaktivitäten innerhalb des Normbereiches keine hyperregeneratorische Thrombozytopenie vorliegen dürfte. Bei der einfachen Varianz-

Aktivität

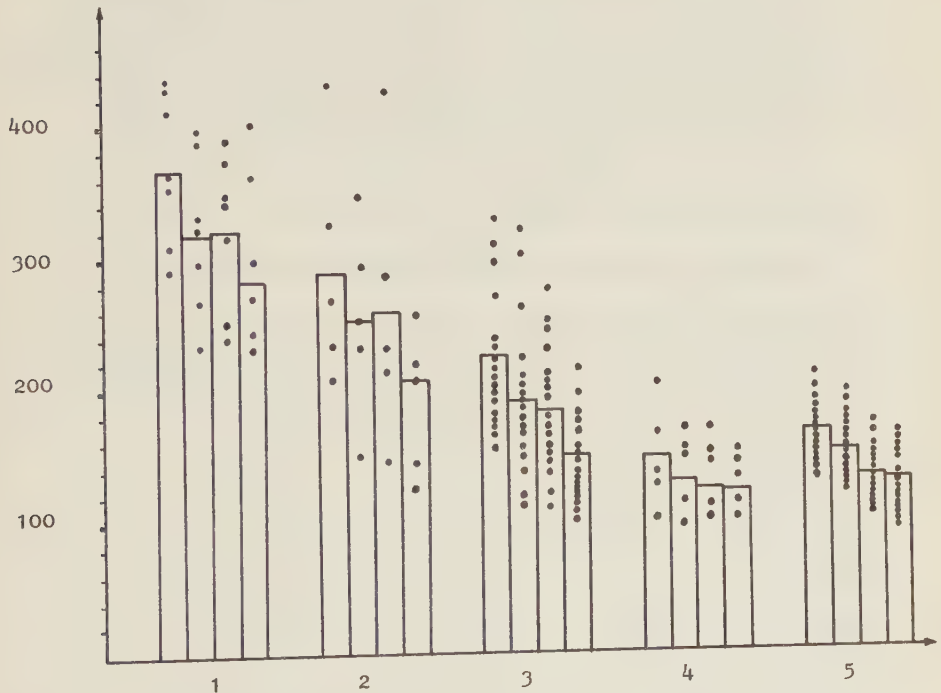


Abb. 3: Mittelwerte mit Verteilung der Einzelfälle für die Beziehung zwischen intrathrombozytären Enzymaktivitäten (in I.E./ $10^{11}$  Thrombozyten) und Knochenmarksbefund.

1 = hyperregeneratorisch (n=7), 2 = normoreg. (n=5), 3 = hyporeg. (n=17), 4 = areg. (n=5), 5 = Normalpersonen (n=15)

Jeweils von links nach rechts: LDH, PK, PGK, GAPDH.

analyse (s. Tab. III im Anhang) ergeben die F-Werte signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen: ( $F_{(0,01)} = 3,78$ ;  $F_g = 4,44$ ;  $F_{GAPDH} = 20,95$ ,  $F_{PK} = 17,19$ ;  $F_{PGK} = 21,78$ ;  $F_{LDH} = 25,37$ ). Eine differenzierte Untersuchung mit dem Test von SCHEFFÉ, wobei jede Gruppe mit jeder verglichen wird, zeigt signifikante Unterschiede zwischen der hyperregeneratorischen Gruppe und den Gruppen mit hyporegeneratorischer und aregeneratorischer Thrombozytopenie und Normalpersonen. Die Gruppe mit normoregeneratorischer Thrombozytopenie läßt sich ihrerseits signifikant zu den Gruppen der aregeneratorischen Thrombozytopenie und der Normalpersonen abgrenzen. Die anderen möglichen Kombinationen ergeben nach dem obengenannten Test keine signifikanten Unterschiede (s. Tab. III c im Anhang).

b) Beziehung zwischen Milzgröße und Enzymaktivitäten

EILERS, 1971 (5) weist auf eine signifikant negative Produkt-Moment-Korrelation zwischen der intrathrombozytären LDH-Enzymaktivität und Milzgröße hin. Zwar liegen bei den

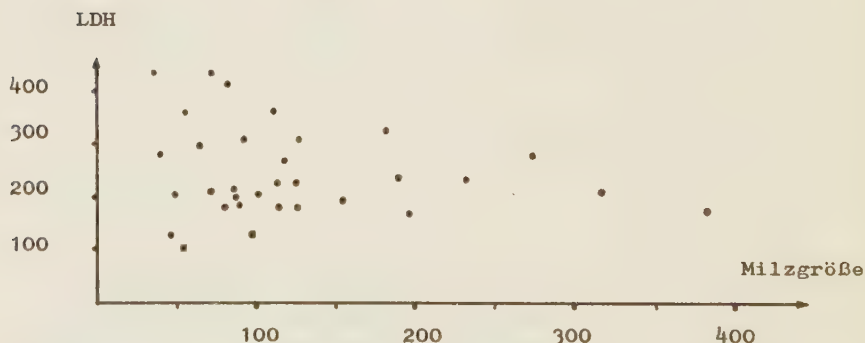


Abb. 4: Korrelationsdiagramm für die Beziehung zwischen der intrathrombozytären LDH-Aktivität (in I.E./ $10^{11}$  Thrombozyten) und Milzgröße (in  $cm^2$ ) bei 32 Fällen.

eigenen Messungen die Mittelwerte so, daß sie wie z.B. bei der LDH (Angabe in I.E./ $10^{11}$  Thrombozyten) von  $227 \pm 60$  für die Gruppe von vergrößerten Milzen über  $260 \pm 102$  für normale Milzgröße bis  $281 \pm 146$  für verkleinerte Milzen ansteigen, ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen verschiedener Milzgröße ließ sich mit der einfachen Varianzanalyse (s. Tab. IV a im Anhang) jedoch nicht nachweisen. Das Korrelationsdiagramm (Abb. 4) zeigt denn auch für eine Milzgröße bis zu  $150 \text{ cm}^2$  gegenüber einer stark vergrößerten Milz nur eine größere Streuung nach oben. Eine direkte Korrelation zwischen Milzgröße und intrathrombozytären Enzymaktivitäten ist nicht vorhanden (s. Tab. V im Anhang).

c) Beziehung zwischen einzelnen Krankheitsbildern und intrathrombozytären Enzymaktivitäten

Auf den Zusammenhang zwischen Ausbreitungsform der Thrombozyten und ihren Enzymaktivitäten wurde bereits hingewiesen. BREDDIN, 1968 (4) findet nun eine sogenannte Linksverschiebung, also überwiegend große jugendliche und damit auch stoffwechselaktivere Thrombozyten, bei idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP), allergisch-medikamentös bedingten Thrombozytopenien, Hypersplenie, aber nur selten bei Thrombozytopenien auf Grund von Knochenmarkserkrankungen. Eine Rechtsverschiebung mit mehr kleinen, älteren Plättchen trat bei Knochenmarkschädigungen, Osteomyelofibrose, aplastischer Anämie, Plasmozytom und Karzinosen auf. Obwohl kein direkter Vergleich möglich ist, da nicht gleichzeitig ein Thrombozytenausbreitungstest gemacht wurde, so lassen die Meßergebnisse (s. Abb. 5) doch auf einen Zusammenhang zwischen Ausbreitungsform der Thrombozyten, einzelnen Krankheitsbildern und intrathrombozytären Enzymaktivitäten bei Thrombozytopenien schließen (s. auch S. 35).

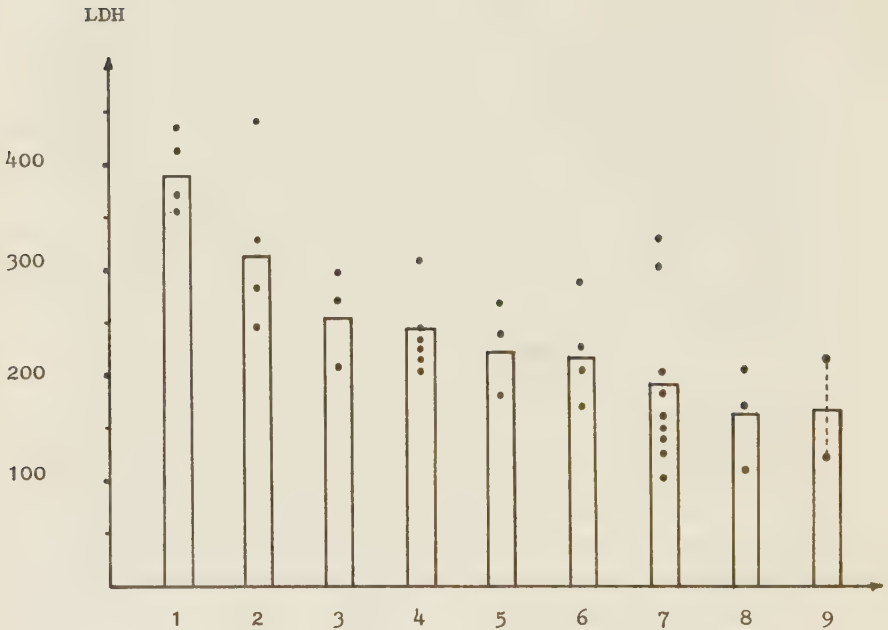


Abb. 5: LDH-Mittelwerte mit Verteilung der Einzelfälle  
(in I.E./10<sup>11</sup> Thrombozyten) für:

- 1 = idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
- 2 = therapierefraktäre ITP nach Splenektomie
- 3 = idiopathische Panmyelopathie
- 4 = Erkrankungen des lymphatischen Systems
- 5 = Hypersplenie
- 6 = chronische Myelose
- 7 = akute Leukose
- 8 = Osteomyelofibrose und Plasmozytom
- 9 = Normalpersonen

d) Intrathrombozytäre Enzyme vor und nach Splenektomie

Während des Zeitraumes der eigenen Untersuchungen konnten lediglich drei Patienten vor und nach Splenektomie untersucht werden. Dabei handelte es sich bei einer Patientin (s. Tab. 5 K., M.) um eine Thrombozytopenie nach Goldbehandlung. Auf Grund der vorher erfolgten Kortikosteroidbehandlung konnte bis zum Zeitpunkt der Splenektomie ein Anstieg der Thrombozytenzahl erreicht werden. Nach der Splenektomie erhöhte sich die Zahl der Plättchen geringfügig, eine wesentliche Änderung der Enzymaktivitäten konnte nicht festgestellt werden. Dies ist auch verständlich, da es sich nach dem Befund des Knochenmarkausstriches um keine hyperregeneratorische Thrombozytopenie handelte. Ein Patient (s. Tab. 5: V.,A.) mit ITP zeigte

|               | Thr./mm <sup>3</sup> | LDH | PK  | PGK | GAPDH |
|---------------|----------------------|-----|-----|-----|-------|
| V.,A.         |                      |     |     |     |       |
| 3 Tage v.Op.  | 7000                 | 360 | 265 | 241 | 270   |
| 3 Tage n.Op.  | 115000               | 289 | 196 | 188 | 183   |
| K.,M.         |                      |     |     |     |       |
| 1 Tag v.Op.   | 103000               | 199 | 138 | 155 | 137   |
| 1 Tag n.Op.   | 108000               | 169 | 119 | 152 | 147   |
| 3 Tage n.Op.  | 151000               | 209 | 143 | 137 | 120   |
| G.,W.         |                      |     |     |     |       |
| 46 Tage v.Op. | 7000                 | 431 | 329 | 345 | 361   |
| 8 Tage n.Op.  | 133000               | 222 | 211 | 162 | 138   |
| 17 Tage n.Op. | 10000                | 272 | 343 | 254 | 280   |
| 50 Tage n.Op. | 37000                | 217 | 226 | 222 | 192   |
| 69 Tage n.Op. | 39000                | 243 | 219 | 201 | 167   |

Tab. 5: Intrathrombozytäre Enzymaktivitäten  
(in I.E./10<sup>11</sup> Thrombozyten) vor und nach  
Splenektomie.

V.,A. = ITP, K.,M. = Thrombozytopenie nach  
Goldbehandlung, G.,W. = ITP.

nach Splenektomie mit Remission der Thrombozytenzahl gleichzeitig eine Rückkehr der intrathrombozytären Enzymaktivität zur Norm hin. Leider war eine weitere Verlaufskontrolle nicht möglich, da der Patient ins Ausland reiste. Bei einem weiteren Patienten mit ITP (s. Tab. 4: G.,W.) trat zwar innerhalb einer Woche nach Splenektomie eine Remission auf, doch mußte danach ein erneut starker Abfall der Thrombozytenzahlen mit entsprechender Erhöhung der Enzymaktivitäten festgestellt werden. Erst mit einer immunsuppressiven Medikamentation ließ sich dann wieder eine leichte Besserung erreichen.



Abb. 6: Intrathrombozytäre LDH-Enzymaktivitäten (in I.E./10<sup>11</sup> Thrombozyten) und Thrombozytenzahlen (Angabe x1000 Thr./mm<sup>3</sup>) eines ITP-Kranken vor und nach Splenektomie.

u) Beziehung zwischen Thrombozytenzahl und Enzymaktivität

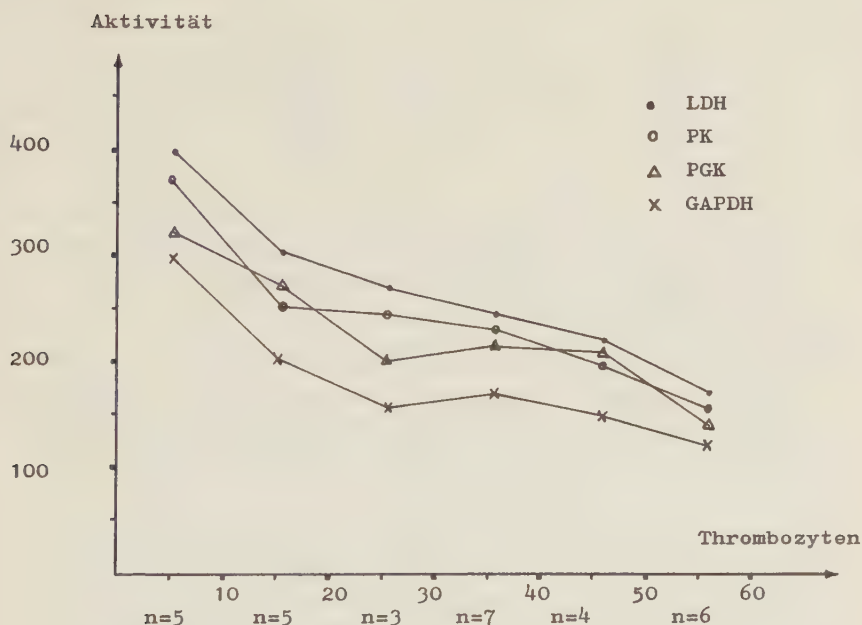


Abb. 7: Diagramm für die Beziehung zwischen der Thrombozytenzahl und intrathrombozytärer Enzymaktivitäten. Mittelwerte (in I.E./10<sup>11</sup> Thr.) von Meßklassen zu je 10 000 Thrombozyten/mm<sup>3</sup>.

Im Verlaufe der Untersuchungen fiel auf, daß im Hinblick auf das gesamte Patientenkollektiv die Meßwerte sich mit sinkender Thrombozytenzahl zum Teil stark erhöhten. Eine solche direkte Abhängigkeit wird von EILERS, 1971 (5) verneint. Bei Normalpersonen konnte zwar ein derartiger Zusammenhang nicht festgestellt werden, doch läßt sich andererseits bei Patienten eine auffällige Korrelation zwischen

Thrombozytenzahl und Enzymaktivität (s. Abb. 7 und Tab. 6) nicht verleugnen. Nun könnte auch die Auswahl der Patienten

|       | N       | P             |
|-------|---------|---------------|
| GAPDH | -0,0901 | <u>0,3708</u> |
| PK    | 0,1799  | <u>0,4353</u> |
| PGK   | 0,2824  | <u>0,3760</u> |
| LDH   | 0,3688  | <u>0,2990</u> |

Tab. 6: Korrelationskoeffizienten für die Beziehung zwischen Thrombozytenzahl und intrathrombozytären Enzymaktivitäten bei Normalpersonen (N) (n=15) und Patienten (P) (n=60).

rein zufällig für diesen Zusammenhang verantwortlich sein, da sich ja einzelne Krankheitsbilder voneinander abgrenzen. Um aber mögliche Fehlerquellen bei der Thrombozytenzählung auszuschließen, wurden folgende 2 Versuche gemacht:

1. Versuch: Von einer gesunden Person wurden 60 ml Citrat-Blut (1:10) vorsichtig entnommen. Durch Zentrifugieren bei 1000 Touren (T) über 5 Min. gewann man 6mal ca. 5 ml thrombozytenreiches Plasma (TRP). Durch nochmaliges Zentrifugieren wurden etwaige Erythrozytenreste entfernt.

Der Inhalt des 1. Reagenzglases war damit das sonstige TRP.

Der " " 2. Rg. wurde 10 Min. bei 2000 T zentrifugiert.

Der " " 3. Rg. " " " " 2500 T "

Der " " 4. Rg. " " " " 3000 T "

Der " " 5. Rg. " " " " 3500 T "

Der Inhalt des 6. Rg. wurde 25 Min. bei 4000 T zentrifugiert und war somit das sonstige thrombozytenfreie Plasma (TFP).

Von jedem Überstand wurden 2 ml entnommen und in einem neuen Reagenzglas gut durchmischt (Paraffinpapier). Dann folgte die Entnahme zur Thrombozytenzählung. Alle 6 Reagenzgläser wurden wie sonst zur Zytolyse vorbereitet und ge-

langten dann nach üblicher Zentrifugation zur Aktivitätsmessung. Gemessen wurden die LDH und PK.

|                 | Thr./mm <sup>3</sup> | LDH   | PK    |
|-----------------|----------------------|-------|-------|
| 1. ZRP (1000 T) | 390 000              | 190,5 | 129,1 |
| 2. ZRP (2000 T) | 185 000              | 159,8 | 94,7  |
| 3. ZRP (2500 T) | 126 000              | 163,6 | 116,6 |
| 4. ZRP (3000 T) | 63 000               | 103,8 | 87,4  |
| 5. ZRP (3500 T) | 49 000               | 71,4  | 66,6  |

Tab. 7: Intrathrombozytäre Enzymaktivitäten (in I.E./  
10<sup>11</sup> Thr.) in Abhängigkeit von der Thrombozyten-  
zahl. Verminderung der Plättchenzahl mittels  
Zentrifugation. Verwendet wurde Plasma einer Person.

2. Versuch: Von einer gesunden Person wurden 80 ml Citrat-  
Blut (1:10) vorsichtig entnommen. Durch Zentrifugation bei  
1000 T über 2mal 5 Min. gewann man 8mal ca. 4 - 5 ml throm-  
bozytenreiches Plasma (TRP). Nochmaliges Zentrifugieren  
bei 1000 T gewährte die Entfernung von Erythrozytenresten.  
Ca. 5 ml TRP wurden in ein Reagenzglas (Rg.) abpipettiert  
und gut durchmischt (Paraffinpapier). Die restlichen 6 Rg.  
mit TRP wurden 2mal 15 Min. bei 4000 T zentrifugiert und  
somit ca. 10 ml thrombozytenfreies Plasma (TFP) gewonnen.  
6 Reagenzgläser wurden wie folgt vorbereitet:

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| 1. Reagenzglas: | 2,0 ml TRP              |
| 2. Reagenzglas: | 0,8 ml TRP + 1,2 ml TFP |
| 3. Reagenzglas: | 0,3 ml TRP + 1,7 ml TFP |
| 4. Reagenzglas: | 0,1 ml TRP + 1,9 ml TFP |
| 5. Reagenzglas: | 0,05ml TRP + 1,95ml TFP |
| 6. Reagenzglas: | 2,0 ml TFP              |

Anschließend wurde in jedem Reagenzglas der Ansatz gut  
durchgemischt und die Probe zur Thrombozytenzählung ent-

nommen. Dann folgte der übliche Gang für Zytolyse und anschließende Messung.

|                            | Thr./mm <sup>3</sup> | LDH   | PK    |
|----------------------------|----------------------|-------|-------|
| 1. 2,0 ml TRP              | 398 000              | 233,5 | 148,1 |
| 2. 0,8 ml TRP + 1,2 ml TFP | 183 000              | 233,0 | 124,6 |
| 3. 0,3 ml TRP + 1,7 ml TFP | 81 000               | 200,3 | 109,5 |
| 4. 0,1 ml TRP + 1,9 ml TFP | 25 000               | 210,0 | 118,5 |
| 5. 0,05ml TRP + 1,95ml TFP | 15 000               | 214,2 | 110,2 |

Tab. 8: Intrathrombozytäre Enzymaktivitäten (in I.E./ $10^{11}$  Thr.) in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl. Verminderung der Plättchenzahl durch Verdünnung mittels zellfreiem Plasma.

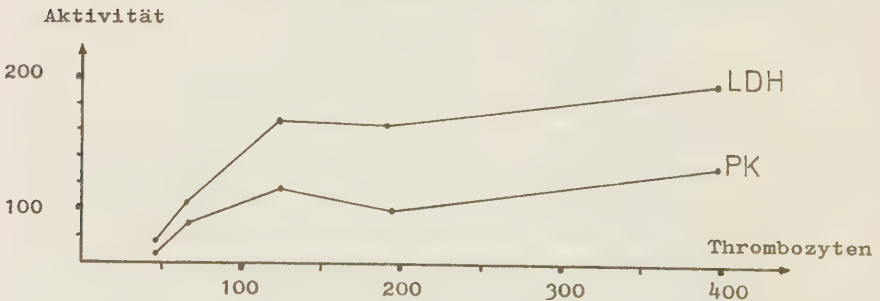
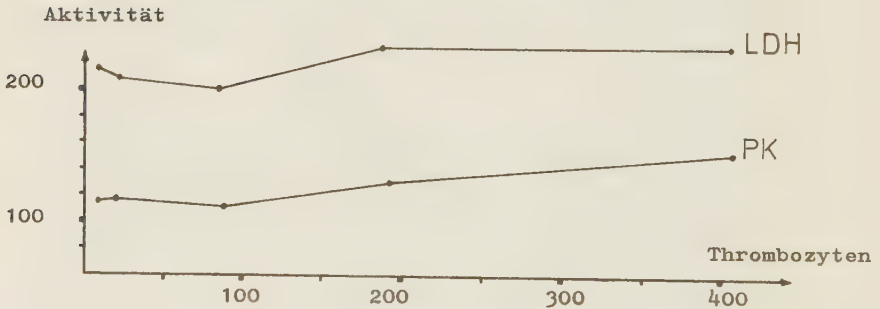


Abb. 8: Diagramm für die Beziehung zwischen Enzymaktivitäten (in I.E./ $10^{11}$  Thr.) und Thrombozytenzahl ( $\times 1000/\text{mm}^3$ ). Oben: Verminderung der Plättchenzahl durch Verdünnung. Unten: durch Zentrifugation.

Die Versuche 1 und 2 zeigen deutlich, daß als mögliche Fehlerquelle die Entnahme oder die Zählung der Thrombozyten für die scheinbare Abhängigkeit der Enzymaktivitäten von der Thrombozytenzahl ausscheidet.

Werden mittels einer Verdünnungsreihe die Thrombozytenzahlen künstlich erniedrigt - die prozentuale Zusammensetzung von verschiedenen Thrombozytenformen bleibt dabei erhalten - so zeigen sich in den jeweiligen Aktivitäten, bezogen auf  $10^{11}$  Thrombozyten, keine Änderungen, was ja richtigerweise auch nicht zu erwarten ist (s. Tab. 8 und Abb. 8 oben). Im Gegensatz dazu (s. Tab. 7 und Abb. 8 unten) verringern sich stark die intrathrombozytären Enzymaktivitäten mit abnehmender Thrombozytenzahl bei Versuch 1. Durch die fraktionierte Zentrifugation werden ja zuerst die größeren, schwereren Plättchen abzentrifugiert. Die Thrombozytenzusammensetzung wird dabei künstlich so verändert, daß von einer Probe zur anderen die verbleibenden Thrombozyten immer kleiner und leichter werden und damit die geringer werdende intrathrombozytäre Enzymaktivität erklären. Das bedeutet, daß eine Abhängigkeit der Aktivitäten nicht von der Thrombozytenzahl, sondern von ihrer Zusammensetzung in Bezug auf Größe und Gewicht besteht. Je nach dem Verhältnis von großen, jugendlichen zu kleineren, älteren Plättchen wird sich dann auch die intrathrombozytäre Enzymaktivität verhalten.

5. Enzymaktivitäten im zellfreien Plasma und im Serum

a) Das Verhalten der Plasma-Enzyme untereinander

Ebenso wie die Enzymaktivitäten im Thrombozyten wurden bei den 15 Normalpersonen und 45 Patienten die Plasma-Enzyme auf ihr Verhalten zueinander untersucht. Tabelle 9 zeigt nun deutlich, daß sich die Plasmaenzyme zueinander ähnlich verhalten wie die intrathrombozytären Enzyme. Einer nur teilweise auffälligen Korrelation zwischen den Plasma-Enzymen bei Normalpersonen steht für die Patienten eine signifikante Korrelation gegenüber. Bei der Betrachtung beider Gruppen zusammen ergibt sich wie bei den intrathrombozytären Enzymen (vergl. Tab. 2) auf Grund der erhöhten Fallzahl ein einheitliches Signifikanzbild, so daß man auch hier von einem parallelen Verhalten der untersuchten Plasma-Enzyme sprechen kann.

|             | N            | P            | G            |
|-------------|--------------|--------------|--------------|
| GAPDH - PGK | -0,161       | <u>0,611</u> | <u>0,595</u> |
| GAPDH - PK  | <u>0,588</u> | <u>0,454</u> | <u>0,462</u> |
| GAPDH - LDH | 0,357        | <u>0,359</u> | <u>0,409</u> |
| PK - PGK    | -0,032       | <u>0,719</u> | <u>0,705</u> |
| PK - LDH    | <u>0,559</u> | <u>0,830</u> | <u>0,821</u> |
| PGK - LDH   | -0,486       | <u>0,610</u> | <u>0,601</u> |

Tab. 9: Korrelationskoeffizienten für die Beziehung der Plasma-Enzyme untereinander bei Normalpersonen (N) (n=15), Patienten (P) (n=45) und Gesamtkollektiv (G) (n=60).

b) Normalbereich der Plasma- und Serum-Enzyme

Zur Beurteilung des Patientenkollektivs dienten wiederum die Meßwerte der 15 Normalpersonen. Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 10 wiedergegeben.

|       | Plasma           | Serum            |
|-------|------------------|------------------|
| LDH   | 134,0 $\pm$ 48,9 | 141,3 $\pm$ 48,6 |
| PK    | 41,2 $\pm$ 8,5   | 42,8 $\pm$ 9,6   |
| PGK   | 71,3 $\pm$ 13,3  | 73,5 $\pm$ 17,6  |
| GAPDH | 49,8 $\pm$ 13,4  | 52,0 $\pm$ 16,1  |

Tab. 10: Mittelwerte und Standardabweichungen (in mU/ml)  
für Plasma und Serum bei Normalpersonen (n=15).

Zwar liegen die Mittelwerte des Serums höher als die des Plasmas, doch schließt der t-Test für verbundene Stichproben (s. Tab. VI im Anhang) einen signifikanten Unterschied aus. Da aber z.B. von 15 Normalpersonen 10 Serumwerte über denen des Plasmas und von 45 Patienten nur 21 darüber liegen, ist die Vermutung nahe, daß beim Gerinnungsvorgang mit normalen Thrombozytenzahlen mehr Enzymaktivitäten aus Zellen ins Serum übertreten als bei Thrombozytopenikern (s. dazu S. 37).

Bei vier Personen wurden die im Serum gemessenen LDH-Werte mit denen des Enzymlabors verglichen.

| Nr. | eigene Messung | Enzymlabor |
|-----|----------------|------------|
| 11  | 202,1          | 190        |
| 32  | 135,2          | 130        |
| 35  | 909,1          | 860        |
| 37  | 1652,7         | 1880       |

Tab. 11: Vergleich von eigenen Serum-LDH-Werten mit den Serum-LDH-Werten (in mU/ml) des Fermentlabors. Nr. 11 und 32 wurden am selben Tage gemessen. Nr. 35 und 37 waren einen Tag später Kontrollmessungen.

Im folgenden wird wegen des sehr geringen Unterschiedes zwischen Plasma- und Serum-Aktivitäten nur der Wert des zellfreien Plasmas als Maßstab herangezogen werden.

c) Gegenüberstellung der Plasma-Enzymwerte bei Gesunden und Kranken

Der Vergleich von Mittelwerten und einfachen Standardabweichungen bei Normalpersonen und Patienten (Tab. 12 und Abb. 9) zeigt zwar bei Patienten höhere Mittelwerte, doch auch wesentlich größere Streuungen. Ein signifikanter Unterschied ist nicht feststellbar.

|       | Normalpersonen   | Patienten         |
|-------|------------------|-------------------|
| LDH   | 134,0 $\pm$ 48,9 | 258,4 $\pm$ 255,9 |
| PK    | 41,2 $\pm$ 8,5   | 49,4 $\pm$ 39,2   |
| PGK   | 71,3 $\pm$ 13,3  | 83,2 $\pm$ 40,8   |
| GAPDH | 49,8 $\pm$ 13,4  | 74,5 $\pm$ 35,8   |

Tab. 12: Gegenüberstellung der Mittelwerte und einfachen Standardabweichungen (in mU/ml) von Normalpersonen (n=15) und Patienten (n=45).

Der t-Test für unverbundene Stichproben ergab für den Vergleich zwischen Normalpersonen (n=15) und Patienten (n=45) nur bei einem Enzym einen auffälligen Unterschied:  $t_{LDH} = 1,86$ ,  $t_{PK} = 0,80$ ,  $t_{PGK} = 1,09$ ,  $t_{GAPDH} = 2,60$ .

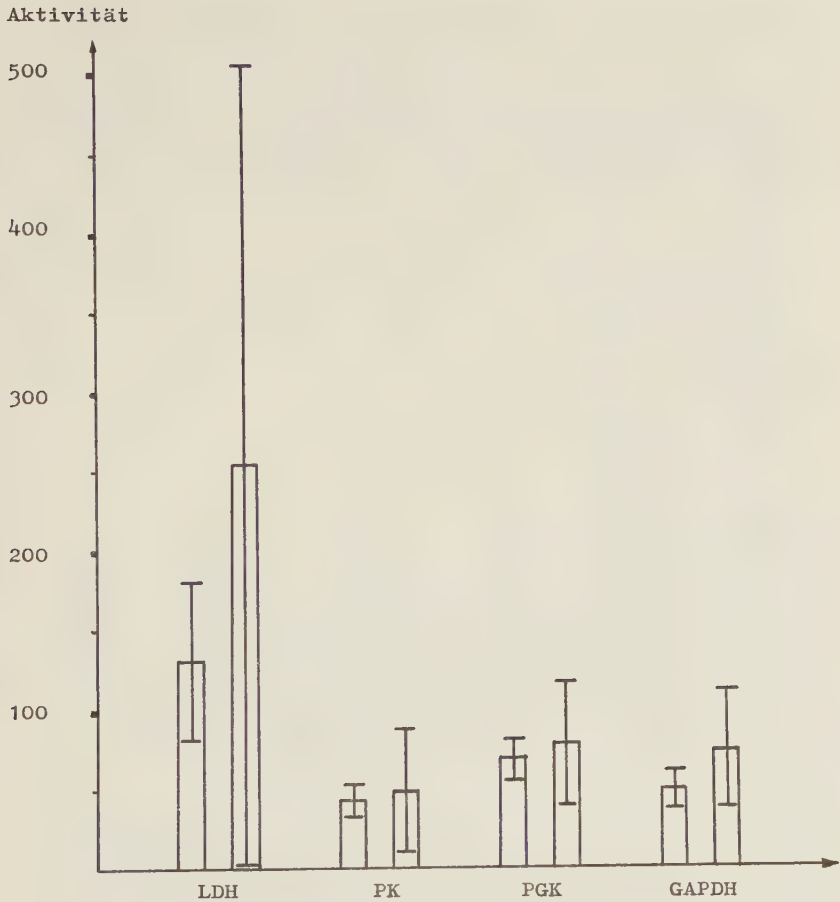


Abb. 9: Mittelwerte und einfache Standardabweichungen (in mU/ml) der Plasma-Enzyme bei Normalpersonen (n=15) und Patienten (n=45) (jeweils rechts).

d) Beziehung der Plasma-Enzyme zu klinischen Parametern

Gleichfalls wie bei den intrathrombozytären Enzymen konnte eine Beziehung der Plasma-Enzyme zu Alter und Geschlecht nicht festgestellt werden (s. Tab. IX im Anhang). Eine Korrelation zwischen intrathrombozytären Enzymen und Enzymen im Plasma (s. Tab. VII im Anhang) besteht ebenfalls nicht. Bei der Beziehung zwischen Plasma-Enzymen und Thrombozytopenie (s. Abb. 10) ergibt die einfache Varianzanalyse keine signifikanten Unterschiede (Tab. III b im Anhang).

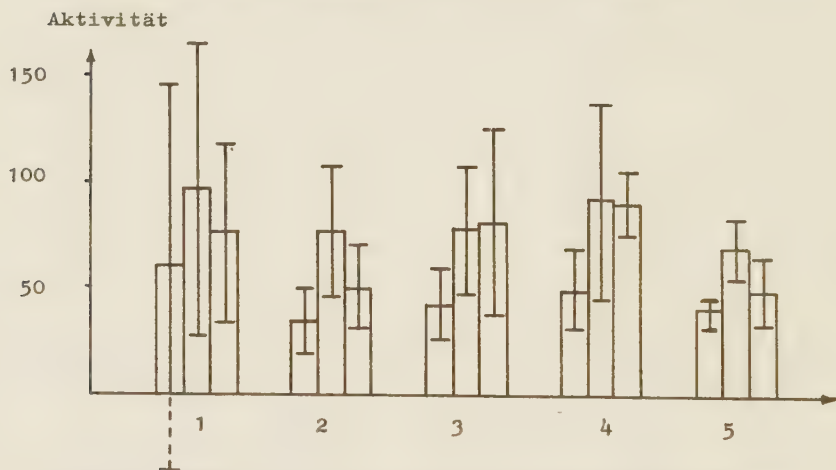


Abb. 10: Mittelwerte und einfache Standardabweichungen (in mU/ml) für die Beziehung zwischen Plasma-Enzymaktivitäten und Knochenmarksbefunden. 1 = hyperregenerativ (n=7), 2 = normoreg. (n=5), 3 = hyporeg. (n=17), 4 = areg. (n=5), 5 = Normalpersonen (n=15). Jeweils von links nach rechts: PK, PGK, GAPDH.

Die F-Werte erbringen nur für die GAPDH einen auffälligen Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen:

( $F(0,05) = 2,58$ ;  $F_{G.} = 4,44$ ;  $F_{GAPDH} = 2,71$ ;  $F_{PK} = 0,83$ ;

$F_{PGK} = 0,77$ ;  $F_{LDH} = 1,97$ ). Der Test von SCHEFFÉ zeigt

aber auch für die GAPDH keinen signifikanten Unterschied zwischen zwei möglichen Gruppenvergleichen (s. Tab. IV im Anhang). Abbildung 11 veranschaulicht den Vergleich von intrathrombozytären Enzymaktivitäten und Plasma-Enzymen bei verschiedenen Krankheitsbildern am Beispiel der LDH.

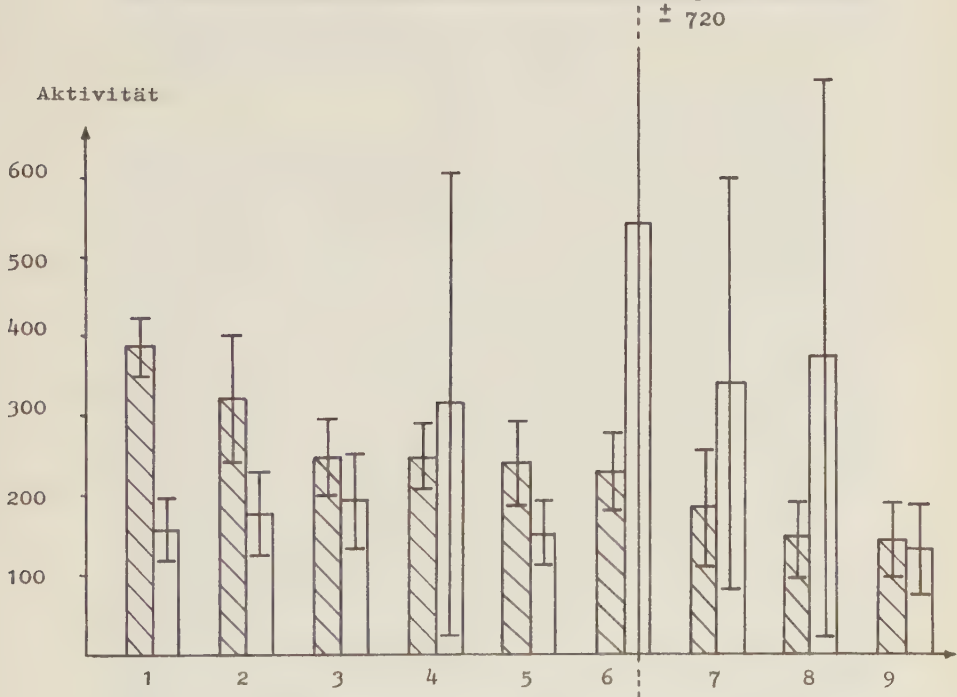


Abb. 11: Mittelwerte und Standardabweichungen intrathrombozytärer LDH-Aktivitäten (in I.E./10<sup>11</sup> Thr.) und Plasma-LDH-Aktivitäten (in mU/ml) (jeweils rechts) bei verschiedenen Krankheiten:

- 1 = idiopathische thrombozytop. Purpura (ITP) (n=4)
- 2 = therapiefraktäre ITP nach Splenektomie (n=4)
- 3 = idiopathische Panmyelopathie (n=3)
- 4 = Erkrankungen des lymphatischen Systems (n=6)
- 5 = Hypersplenie (n=3)
- 6 = chronische Myelose (n=4)
- 7 = akute Leukose (n=9)
- 8 = Osteomyelofibrose und Plasmozytom (n=3)
- 9 = Normalpersonen (n=15).

Als weitere wichtige Aussage kann gelten, daß bei hyperregeneratorischen Thrombozytopenien trotz der geringen Überlebenszeit der Plättchen keine stark erhöhten Plasma-Enzyme gefunden werden, was von HESS, 1962 (9) angenommen wird. Die starke Erhöhung der LDH-Aktivität bei akuten und chronischen myeloischen Leukämien wird auch von HESS, 1962 (9) beschrieben. Für die LDH-Erhöhung bei lymphatischen Erkrankungen findet sich eine Bestätigung bei WEBER und WEGMANN, 1968 (20).

EILERS, 1971 (5) erhält bei seinen Untersuchungen für Patienten zwischen der Thrombozytenzahl und den Aktivitätsbestimmungen signifikant negative Korrelationen, bei Normalpersonen dagegen nicht. Dies würde bedeuten, daß bei Thrombozytopenikern mit abnehmender Thrombozytenzahl die Plasma-Enzymaktivität zunimmt. Bei den eigenen Untersuchungen dagegen ergibt sich ein ganz anderes Bild. Bei Normalpersonen steigt z.T. die Enzymaktivität mit zunehmender Thrombozytenzahl an (s. Tab. 13), bei Patienten dagegen besteht keinerlei Korrelation. Die Plasmawerte verhalten sich hier ähnlich wie die Serumwerte. Bei Normalpersonen treten mit zunehmender Thrombozytenzahl durch Zerstörung der Plättchen während des Gerinnungsvorganges für Serum oder während der hohen Zentrifugation zur Erhaltung zellfreien Plasmas mehr Enzyme ins Serum oder Plasma über. Bei Thrombozytopenikern ist dieser Effekt wahrscheinlich auch vorhanden, doch ist er wegen der geringen Thrombozytenzahl nicht so deutlich (s. auch S. 29 und 36).

|       | N            | P     |
|-------|--------------|-------|
| LDH   | <u>0,672</u> | 0,068 |
| PK    | <u>0,707</u> | 0,014 |
| PGK   | 0,435        | 0,134 |
| GAPDH | <u>0,521</u> | 0,071 |

Tab. 13: Korrelationskoeffizienten für die Beziehung zwischen Thrombozytenzahl und Plasma-Enzymaktivitäten bei Normalpersonen (N) (n=15) und Patienten (P) (n=45).

Eine signifikante Beziehung der Plasma-Enzyme zu anderen klinischen Parametern konnte bei diesen Untersuchungen nicht gefunden werden.

# 6. Modifizierung des Plasmasubtraktionsverfahren zur Bestimmung intrathrombozytärer Enzymaktivitäten

Die Möglichkeit einer Enzymfreisetzung aus Thrombozyten in vivo oder vitro (OHLER, 1969 (16) ), veranlaßte zur Klärung mittels eines weiteren Testansatzes. Neben den Ansätzen von thrombozytenreichem Plasma (TRP), zellfreiem Plasma (TFP) und Serum wurden als Vergleich zum TFP 2 ml TRP ohne Zusatz mit den anderen Ansätzen zuerst 1 Std. im Kühlschrank bei 4° C aufbewahrt und nachher mit 1 ml Puffer und 1 ml bidestilliertem Wasser verdünnt, also ohne Digitoninzusatz. Die Enzymaktivitäten im TFP, TRP ohne Digitonin (TRP o. D.) und Serum wurden gleichzeitig gemessen. Das erstaunliche an den Ergebnissen war, daß fast immer die gemessene Aktivität im TRP o.D. niedriger lag als im TFP. Der t-Test für verbundene Stichproben ergab dabei eine sehr hohe Signifikanz. (Für n= 24:

$$t_{LDH} = \frac{4,716}{\text{=====}}, t_{PK} = \frac{6,309}{\text{=====}}, t_{PGK} = \frac{6,471}{\text{=====}}, t_{GAPDH} = \frac{4,606}{\text{=====}}$$

Bei diesem Testansatz würde demnach keine Thrombozytolyse mit einer Enzymfreisetzung ins Plasma auftreten oder zumindest wäre sie nicht so groß wie bei der Gewinnung von zellfreiem Plasma mittels Zentrifugation. Auf den Umstand, daß bei einer hohen Zentrifugation Enzyme ins Plasma übertreten können, wurde bereits hingewiesen. Bildet man bei den Vergleichsmessungen zwei Gruppen mit Thrombozytenzahlen über und unter 100 000 Thr./mm<sup>3</sup> und vergleicht diese mit Hilfe des t-Testes für unverbundene Stichproben, so erhält man wiederum einen Hinweis auf die oben angesprochene Tatsache einer Enzymfreisetzung bei der Gewinnung von zellfreiem Plasma.

(100 000 Thr./mm<sup>3</sup> (n=7), 100 000 Thr./mm<sup>3</sup> (n=17):

$$t_{LDH} = \frac{2,45}{\text{=====}}, t_{PK} = \frac{2,32}{\text{=====}}, t_{PGK} = 1,21, t_{GAPDH} = 1,97)$$

Je höher also die Thrombozytenzahl, desto ungenauer die gemessene Plasmaaktivität wegen der Enzymfreisetzung in vitro während der Zentrifugation. Den obengenannten Ergebnissen zufolge dürften die gemessenen Enzymaktivitäten im thrombozytenreichen Plasma ohne Digitonin genauer sein als die im zellfreiem Plasma und dadurch auch die errechneten intrathrombozytären Enzymwerte. Da die intrathrombozytären Enzyme auf  $10^{11}$  Thrombozyten bezogen werden, ist die Abweichung der errechneten Aktivität bei Normalpersonen nicht groß, erst bei Thrombozytopenien mit geringen Thrombozytenzahlen machen sich die Unterschiede bemerkbar (s. Meßwerte von Tab. II im Anhang).

Könnten durch weitere Untersuchungen diese Befunde bestätigt werden, so wäre bei dem Plasmasubtraktionsverfahren nach OHLER, 1968 (13, 14) ein Verzicht auf die zeitraubende Herstellung zellfreien Plasmas zur intrathrombozytären Enzymbestimmung möglich.

#### IV. Diskussion der Ergebnisse:

Die Übereinstimmung in Normalwerten und im Verhalten der Enzyme zueinander mit anderen Untersuchungen (OHLER, 1968 (16); EILERS, 1971 (5) ) zeugt für die gute Reproduzierbarkeit der Methode der intrathrombozytären Enzymaktivitätsbestimmung nach dem Plasmasubtraktionsverfahren (OHLER, 1968 (14) ) sowohl für Normalpersonen als auch für Thrombozytopeniker.

Die Uneinheitlichkeit der Korrelationen bei Normalpersonen für die Beziehung der Enzyme untereinander dürfte sowohl für die intrathrombozytären Enzyme als auch für die Plasma-Enzyme eine Folge von sogenannten "Ausreißern" sein, die auf Grund der geringen Fallzahl sich negativ auswirken. Bei der Zusammenfassung von Normalpersonen und Patienten wirken sich diese Ausreißer wegen der jetzt höheren Fallzahl nicht mehr nachteilig aus, und es entsteht somit für die intrathrombozytären Enzyme und Plasma-Enzyme ein einheitliches Signifikanzbild, so daß man nun von einem parallelen Verhalten der Enzyme zueinander sprechen kann (Tab. 2 und 9).

Bei der Untersuchung über die Beziehung intrathrombozytärer Enzymaktivitäten zu klinischen Parametern ergibt sich ein konkreter Zusammenhang zur Thrombozytopenie. Der eindeutige Unterschied zwischen einer hyperregeneratorischen und einer aregeneratorischen Thrombozytopenie darf als wichtiger Befund der erfolgten Untersuchungen angesehen werden. Da die intrathrombozytären Enzymaktivitäten bei einer aregeneratorischen Thrombozytopenie nicht über den Normbereich ansteigen, eine hyperregeneratorische Thrombozytopenie aber immer mit stark erhöhten Enzymwerten einhergeht, kann mit Hilfe der intrathrombozytären Enzymaktivitätsbestimmung eine hyperregeneratorische von einer aregeneratorischen Thrombozytopenie unterschieden werden. Die signifikanten Unterschiede zwischen einer hyper- und hyporegeneratorischen Thrombozytopenie sowie die Abgrenzungsmöglichkeit einer normoregeneratorischen Thrombozytopenie von einer aregene-

ratorischen verdeutlichen die differentialdiagnostischen Möglichkeiten einer intrathrombozytären Enzymaktivitätsbestimmung bei Thrombozytopenikern. Dabei muß aber auch gesagt werden, daß die auf Grund von Knochenmarkausstrichen erfolgte Einteilung der verschiedenen Thrombozytopenieformen nur grob erfolgen konnte. Eine Einteilung in absolute Zahlen von Megakaryozyten war nicht möglich. In diesem Zusammenhang würde eine intrathrombozytäre Enzymaktivitätsbestimmung, verbunden mit einer Thrombozytenüberlebensdauerbestimmung, wahrscheinlich exaktere Ergebnisse erbringen. Eine starke Verminderung intrathrombozytärer Enzymaktivitäten (EILERS, 1971 (5)) bei aregeneratorischen Thrombozytopenien, die im Thrombozytenausbreitungstest eine sogenannte "Rechtsverschiebung" ergeben, stehen im Widerspruch zu den eigenen Ergebnissen. Zwar können die Enzymwerte knapp unterhalb des Normalbereiches liegen, doch eine starke Verminderung ergibt sich bei hypo- und aregeneratorischen Thrombozytopenien nicht (OHLER, 1968 (16)). Dies wäre aus folgenden Gründen auch nicht verständlich. Bei aregeneratorischen Thrombozytopenien beträgt die Thrombozytenüberlebensdauer zwischen 7 und 11 Tagen (BLEIFELD, 1969 (1 + 3)), also wie bei Normalpersonen. Nimmt man z. B. bei einer aregeneratorischen Thrombozytopenie einen Gleichgewichtszustand von gleich viel Neubildungen wie Zerstörungen von Thrombozyten an, so ergibt sich ein bestimmtes Verhältnis von jungen zu alten Thrombozyten, das dem von Normalpersonen gleichkommt. Eine wesentlich geringere Enzymaktivität bei aregeneratorischen Thrombozytopenien gegenüber Normalpersonen wäre also bei diesem Zustand nicht verständlich.

Eine solche Verminderung könnte man sich nur in einem akuten Schub einer Knochenmarksdestruktion vorstellen, bei dem zeitweise die Abgabe von Thrombozyten ins Blut geringer ist als der periphere Abbau, die Thrombozytenzahl also im Abnehmen wäre. Bei einem derartigen Zustand würde das Gleichgewicht zwischen

jungen und alten Thrombozyten zu Gunsten der älteren und damit auch stoffwechselärmeren Thrombozyten verschoben sein und nun eine Verminderung der intrathrombozytären Enzymaktivitäten erklären. Eine weitere Möglichkeit von Aktivitätsminderungen besteht bei Enzymopenien wie z. B. bei Thrombastenie (OHLER, 1970 (17) ).

Da die intrathrombozytären Enzyme auf die Thrombozytenzahl bezogen werden, läßt sich eine Erhöhung der Enzymwerte erklären, wenn überdurchschnittlich große Thrombozyten vorliegen oder aber wie bei einer hyperregeneratorischen Thrombozytopenie, bei der wegen der stark verminderten Überlebensdauer keine alten, stoffwechselinaktiven Thrombozyten mehr im Blut vorhanden sind. Dies trifft im besonderen Maße für die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) zu.

In den letzten 20 Jahren sind im wesentlichen zwei Erkenntnisse in den Vordergrund getreten, die die Betrachtungsweise der ITP entscheidend verändert und die immunologische Pathogenese ganz in den Vordergrund gestellt haben:

1. Der Nachweis einer verkürzten Überlebenszeit von transfundierten Plättchen bei Patienten mit einer ITP durch HIRSCH und Mitarbeiter im Jahre 1951 (10)
2. Die Entdeckung eines übertragbaren plättchenzerstörenden Faktors im Plasma von ITP-Kranken durch HARRINGTON, 1951 (8).

Normalerweise erfolgt der Thrombozytenabbau überwiegend in der Milz. Bei akuten Schüben einer ITP verlagert sich der verstärkte Abbau in die Leber, dabei zeigt sich gleichzeitig eine Thrombozytenüberlebensdauer von nur wenigen Minuten

bis Stunden. Bei Teilremission sowie chronischen Formen einer ITP erfolgt vorwiegend ein lienaler Abbau mit stark verminderter Überlebenszeit von nur ein bis zwei Tagen (BLEIFELD, 1968 (2) ).

Auf Grund des erhöhten peripheren Abbaues werden durch das Knochenmark vermehrt Thrombozyten in die Blutbahn abgegeben. Dabei sind diese großen, jugendlichen, stoffwechselaktiveren Plättchen verantwortlich für die erhöhten Enzymaktivitäten. Als Therapie der Wahl gilt die Splenektomie, die in 60 - 80 % (GROSS, 1969 (6) ) zum Erfolg führt. Neben einer Vollremission - mit Anstieg der Thrombozytenzahlen zur Norm oder darüber hinaus - kommt auch eine Teilremission - vorübergehender Anstieg und nach ein bis zwei Wochen erneuter Abfall - sowie auch sogenannte Versager vor, die nach Splenektomie keine bemerkenswerte Reaktion der Thrombozyten zeigen. Bei ITP-Kranken vor und nach Splenektomie findet OHLER, 1968 (16) vor Operation erhöhte Enzymaktivitäten und nachher die Rückkehr zur Norm. Jedoch wird auch ein Fall beschrieben, bei dem nach erfolgloser Splenektomie auch die Enzymaktivitäten erhöht blieben. Dasselbe Bild bot sich auch bei den eigenen Messungen. Ein ITP-Kranker bietet nach Splenektomie einen Wiederanstieg der Thrombozyten und eine Rückkehr der Enzymaktivität zur Norm. Die erfolglose Splenektomie eines anderen Patienten (Tab. 5 G., W. und Abb. 6), der in der ersten Woche nach Splenektomie normale Thrombozytenzahl und intrathrombozytäre Enzymaktivitäten zeigte, in den folgenden Wochen aber wieder ein umgekehrtes Bild bot, kann man nur so deuten, daß für den wiedererfolgten erhöhten peripheren Abbau von Thrombozyten keine milzspezifischen Prozesse maßgebend waren. Die Teilremission der ersten Woche war wohl eine Folge der reduzierten Abbaupazität oder eine Abnahme der Antikörperproduktion durch Entfernung des Organes. Erst eine erhöhte Antikörperproduktion in der nachfolgenden Zeit würde dann die wieder verstärkte Zerstörung von Plättchen erklären. Dafür spricht auch, daß der Patient in der Folgezeit auf Immunsuppressiva ansprach. Insgesamt wurden

vier Patienten mit ähnlichem Verlauf erfaßt, bei denen trotz Splenektomie weiterhin eine hyperregeneratorische Thrombozytopenie mit ihren Begleitfaktoren vorlag (s. Abb. 5).

Bei der Betrachtung einzelner Krankheitsbilder (Abb. 5) läßt sich ebenfalls eine Zuordnung zur Thrombozytopoese erkennen. Thrombozytopenien mit Verdrängung des Knochenmarkes (akute Leukose, Osteomyelofibrose, chronische Myelose) zeigen meist normale Enzymwerte. Dabei ist jedoch zu beachten, daß z. B. auch bei einer chronischen Myelose (s. Patient Nr. 37) durch die megakaryozytäre Form eine hyperregeneratorische Thrombozytopenie vorliegen kann. Bildet man zwei Gruppen von Patienten nach Krankheitsbildern, die sich aus der Links- und Rechtsverschiebung des Thrombozytenausbreitungstestes nach Literaturangaben von BREDDIN, 1968 (4) ergeben (Gruppe eins: ITP, idiopathische Panmyelopathie, Hypersplenie (n=14); Gruppe zwei: akute Leukose, chr. Myelose, Osteomyelofibrose und Plasmozytom (n=16) ), so erhält man signifikante t-Werte (Tab. VIII im Anhang), die wieder für die Tatsache sprechen, daß eine Linksverschiebung des Thrombozytenausbreitungstestes mit Erhöhung der intrathrombozytären Enzymaktivität einhergeht, eine Rechtsverschiebung dagegen Enzymwerte im Normalbereich aufweist.

Die bei den Untersuchungen festgestellte Korrelation zwischen Thrombozytenzahl und intrathrombozytären Enzymaktivitäten ist bei genauer Betrachtung auf eine zufällige Auswahl der Patienten zurückzuführen, wie die beiden Versuche auf Seite 19 und 20 zeigen. Zieht man nämlich nur ein Krankheitsbild (z.B. akute Leukose) heran oder nur eine Krankheitsgruppe (z. B. hypo- und aregeneratorische Thrombozytopenien), so besteht keine direkte Korrelation zwischen Thrombozytenzahl und intrathrombozytären Enzymaktivitäten mehr. Anders dagegen verhält es sich bei den Plasma-Enzymen. Diese zeigen nicht bei Patienten eine Beziehung zur Thrombozytenzahl, sondern bei Normalpersonen.

Dies könnte darauf zurückgeführt werden, daß während der Zentrifugation zur Gewinnung thrombozytenfreien Plasmas desto mehr Enzyme aus Thrombozyten ins Plasma übertreten je höher die Thrombozytenzahl ist. Dies macht sich aber nur bei normalen Thrombozytenzahlen bemerkbar. Bei den Thrombozytopenikern ist dieser Effekt wahrscheinlich auch noch vorhanden, doch auf Grund der geringen Thrombozytenzahl vernachlässigbar. Einen Beweis dafür erbringen die Ergebnisse des modifizierten Plasmasubtraktionsverfahrens zur Bestimmung intrathrombozytärer Enzyme.

Vergleicht man die Enzymwerte aus thrombozytenfreiem Plasma mit jenen, die durch Aktivitätsbestimmung eines verdünnten thrombozytenreichen Plasmas gewonnen wurden, so liegen die Werte des zellfreien Plasmas immer leicht höher. Dies deutet darauf hin, daß die Zerstörung der Thrombozyten durch Zentrifugation und der damit verbundene Übertritt von Enzymaktivitäten ins Plasma bedeutungsvoller ist, als eine mögliche, spontane Thrombozytolyse bei der Verdünnung thrombozytenreichen Plasmas. Diese Verhältnisse treten bei Thrombozytenzahlen über  $100\,000/\text{mm}^3$  deutlicher auf als bei niedrigeren Werten. In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, daß nach GUREVITCH und NELKEN, 1956 (7) strukturelle Veränderungen von Thrombozyten in hypotonischer Kochsalzlösung erst unterhalb einer 0,44 %igen NaCl-Lösung auftreten. Die bei den Untersuchungen vorgenommene Verdünnung von thrombozytenreichem Plasma dürfte demnach wahrscheinlich noch keine nennenswerte Thrombozytolyse mit einer daraus resultierenden Enzymfreisetzung hervorrufen. Da außerdem die Herstellung zellfreien Plasmas für das Plasmasubtraktionsverfahren im Gegensatz zur Herstellung verdünnten thrombozytenreichen Plasmas viel Zeit in Anspruch nimmt, kann diese Modifizierung Zeit einsparen und damit die intrathrombozytäre Enzymaktivitätsbestimmung mit dem Plasmasubtraktionsverfahren labortech-  
nisch vereinfachen.

Signifikante Beziehungen der Plasma-Enzyme zu klinischen Parametern konnten bei den Untersuchungen nicht gefunden werden. Eine wichtige Beobachtung ergab sich aber in Beziehung zur Thrombozytopenie. Wegen des schnell erfolgten Abbaues von Thrombozyten bei hyperregeneratorischen Thrombozytopenien könnte man eine Erhöhung der Plasma-Enzyme erwarten. Doch tritt diese nicht ein. Auch bei der Zuordnung zu Krankheitsbildern zeigen die Plasma-Enzyme bis auf die LDH, wahrscheinlich wegen ihres ubiquitären Vorkommens (z. B. Leber), keine signifikanten Abweichungen von den Normwerten. Schließlich gibt es auch zwischen der Plasma-Enzymaktivität und der Enzymaktivität im Serum keinen signifikanten Unterschied. Es läßt sich nur sagen, daß bei höheren Thrombozytenzahlen (Normalpersonen) die Serumwerte häufiger über denen des Plasmas liegen als bei geringen Thrombozytenzahlen (Thrombozytopeniker).

Erst wenn man die Plasmawerte des verdünnten thrombozytenreichen Plasmas mit den Werten des Serums vergleicht, kann man von einem signifikanten Unterschied sprechen (s. Tab. 9 im Anhang). Dies deutet darauf hin, daß während des Gerinnungsvorganges mehr Enzymaktivitäten aus Zellen ins Serum übertreten als bei der Verdünnung oder Zentrifugation thrombozytenreichen Plasmas aus Thrombozyten ins Plasma.

## V. Zusammenfassung:

Zur Differenzierung von Thrombozytopenien wurden intrathrombozytäre Enzymaktivitätsbestimmungen mit dem Plasmasubtraktionsverfahren (OHLER, 1968 (14) ) sowie Plasma- und Serum-Enzymaktivitätsbestimmungen bei Normalpersonen und Thrombozytopenikern durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit verschiedenen statistischen Verfahren ausgewertet. Dies führte zu folgenden Feststellungen:

1. Das Plasmasubtraktionsverfahren eignet sich gut zur intrathrombozytären Enzymaktivitätsbestimmung bei Gesunden und Thrombozytopenikern
2. Neben den Methoden des Thrombozytenausbreitungstests und der Thrombozytenlebenszeitbestimmung erweist sich die intrathrombozytäre Enzymaktivitätsbestimmung als geeignetes Verfahren zur Differenzierung von hyper- und aregeneratorischen Thrombozytopenien
3. Signifikante Unterschiede zwischen Plasma-Enzymaktivität und Enzymaktivität im Serum sind z. Teil methodenbedingt
4. Beziehungen der Plasma-Enzymaktivität zu klinischen Parametern konnten bei diesen Untersuchungen nicht festgestellt werden
5. In Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl treten bei der Zentrifugation thrombozytenreichen Plasmas intrathrombozytäre Enzymaktivitäten ins Plasma über
6. Die Untersuchungsergebnisse lassen den Schluß zu, daß die Verwendung eines stark verdünnten thrombozytenreichen Plasmas zur Erfassung der Plasma-Enzymaktivität bei dem Plasmasubtraktionsverfahren zu empfehlen ist, zumal sich dabei ein Zeitgewinn bei der Untersuchungsmethode erzielen läßt.

VI. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1 BLEIFELD, W.:  
Zur Pathogenese der Thrombozytopenie beim Hypersplenismus  
Dtsch.med.Wschr. 47, 2149 (1967)
- 2 BLEIFELD, W.:  
Thrombozytenabbau bei akuter und chronischer idiopathischer Thrombozytopenie  
In: Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten  
Thieme 1968
- 3 BLEIFELD, W.:  
Neue Möglichkeiten der Diagnostik von Thrombozytopenien  
Fortschr. Med. 87, 2 (1969)
- 4 BREDDIN, K.:  
Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten  
F.K. Schattauer-Verlag Stuttgart 1968
- 5 EILERS, K.:  
Enzymaktivitätsbestimmungen in Blutplättchen in Beziehung zum Ausbreitungsverhalten der Thrombozyten bei Thrombozytopenien  
Med.Diss.Mainz 1971
- 6 GROSS, R.:  
Therapie thrombozytärer Erkrankungen  
In: Der Thrombozyt.  
Lehmanns-Verlag München 1969
- 7 GUREVITCH, J. und NELKEN, D.:  
Osmotic Fragility of Human Blood Platelets  
Blood 11, 924 (1956)

- 8    HARRINGTON, W., MINNICH, V., HOLLINGSWORTH, J.  
     und MOORE, V.:  
     Demonstration of a Thrombozytopenic Factor in the  
     Blood of Patients with Thrombozytopenic Purpura  
     J. Lab. u. Clin. Med. 38, 1 (1951)
  
- 9    HESS, B.:  
     Enzyme im Blutplasma  
     Thieme 1962
  
- 10   HIRSCH, E. und GARDNER, F.H.:  
     The Lifespan of Transfused Human Platelets  
     J. Clin. Invest. 30, 649 (1951)
  
- 11   KOLLER, S.:  
     Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer  
     Zahlen  
     Dr. D. Steinkopf-Verlag Darmstadt 1969
  
- 12   LÖHR, G.W. und WALLER, H.D.:  
     Zellstoffwechsel und Zellalterung  
     Klin. Wschr. 37, 833 (1959)
  
- 13   OHLER, W.G.A.:  
     Die klinische Bedeutung der intrathrombozytären  
     Fermente des Kohlehydratstoffwechsels  
     Med. Habil. Schr. Mainz 1966
  
- 14   OHLER, W.G.A.:  
     Die Verwendung thrombozytenreichen Plasmas zur Bestim-  
     mung intrathrombozytärer Fermente  
     Therapiewoche 18, 2115 (1968)
  
- 15   OHLER, W.G.A.:  
     Ergebnisse und Bedeutung von Enzymbestimmungen an  
     Thrombozyten  
     Klin. Wschr. 46, 737 (1968)

- 16 OHLER, W.G.A.:  
Intrathrombozytäre Enzymbestimmungen bei Thrombozytopenien  
Fortschr. Med. 87, 8 (1969)
- 17 OHLER, W.G.A.:  
Intrathrombozytärer Pyruvatkinase- und Glycerinaldehyd-3-phosphatdehydrogenasemangel bei Thrombastenie  
Therapiewoche 20, 293 (1970)
- 18 SCHIMPF, K. und MORGENSTERN, E.:  
Zur Relation von Thrombozytenalter und Thrombozytenfunktion  
In: Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten  
Thieme 1968
- 19 WALLER, H.D., LÖHR, G.W., GRIGNANI, F. und GROSS, R.:  
Über den Energiestoffwechsel normaler menschlicher Thrombozyten  
Thrombos. Diathes. haemorrh. Stuttgart 3, 520 (1959)
- 20 WEBER, H. und WEGMANN, T.:  
Atlas der klinischen Enzymologie  
Thieme 1968



T A B E L L E N A N H A N G  
=====

| Nr. | Initialen | Geschlecht | Alter | Thrombozytenzahl |
|-----|-----------|------------|-------|------------------|
| 1   | E.W.      | m          | 26    | 313              |
| 2   | K.K.      | m          | 24    | 288              |
| 3   | R.U.      | f          | 22    | 187              |
| 4   | K.H.      | f          | 25    | 203              |
| 5   | R.M.      | f          | 25    | 217              |
| 6   | W.G.      | f          | 26    | 184              |
| 7   | M.H.      | f          | 21    | 142              |
| 8   | W.T.      | m          | 29    | 141              |
| 9   | R.J.      | m          | 27    | 273              |
| 10  | S.E.      | m          | 27    | 197              |
| 11  | H.W.      | m          | 25    | 422              |
| 12  | J.M.      | f          | 34    | 283              |
| 13  | V.B.      | m          | 27    | 324              |
| 14  | G.G.      | f          | 31    | 309              |
| 15  | W.V.      | m          | 26    | 253              |

Tabelle I: Initialen, Geschlecht (m=masculin;f=feminin),  
Alter (in Jahren) und Thrombozytenzahl im  
thrombozytenreichen Plasma (Angabe in  $\times 1000/\text{mm}^3$ )  
bei gesunden Personen (n=15)

| Nr. | G | A  | Diagnose                  | Thr. | 1 | 2 | 3 | 4   | 5a | 5b | 5c |
|-----|---|----|---------------------------|------|---|---|---|-----|----|----|----|
| 16  | m | 48 | Morbus Werlhof            | 7    | 2 | 1 | 1 | 114 | 1  | 1  | 1  |
| 17  | m | 48 | Morbus Werlhof n. Op.     | 115  | 3 | 0 | 0 | 00  | -  | -  | -  |
| 18  | m | 15 | Akute Leukose             | 18   | 2 | 1 | 1 | 190 | 4  | 4  | 4  |
| 19  | f | 14 | Morbus Werlhof            | 4    | 1 | 0 | 2 | 51  | 2  | 2  | 1  |
| 20  | f | 60 | Akute Leukose             | 7,5  | 2 | 5 | 3 | 45  | 4  | 4  | 4  |
| 21  | m | 65 | Akute Leukose             | 59   | 2 | 3 | 1 | 98  | 3  | 4  | 4  |
| 22  | f | 58 | Nicht gesichert           | 41   | 2 | 1 | 2 | 76  | 3  | 2  | 3  |
| 23  | f | 35 | Chr.lymph.Leukämie        | 31   | 1 | 0 | 2 | 89  | 2  | 2  | 3  |
| 24  | f | 57 | Thrombop.n.Radiogold      | 103  | 2 | 1 | 2 | 88  | 2  | 2  | 3  |
| 25  | f | 57 | Nr.24 n. Splenektomie     | 108  | 3 | 0 | 0 | 00  | -  | -  | -  |
| 26  | f | 57 | Nr.24 n. Splenektomie     | 151  | 3 | 0 | 0 | 00  | -  | -  | -  |
| 27  | m | 56 | Morbus Werlhof            | 7    | 2 | 1 | 3 | 34  | 2  | 2  | 1  |
| 28  | m | 57 | Morbus Werlhof n.Op.      | 133  | 4 | 1 | 0 | 00  | -  | -  | -  |
| 29  | m | 57 | Morbus Werlhof n.Op.      | 10   | 4 | 4 | 0 | 00  | -  | -  | -  |
| 30  | m | 57 | Morbus Werlhof n.Op.      | 37   | 4 | 4 | 0 | 00  | -  | -  | -  |
| 31  | m | 57 | Morbus Werlhof n.Op.      | 39   | 4 | 4 | 0 | 00  | -  | -  | -  |
| 32  | m | 63 | Akute Leukose             | 53   | 1 | 0 | 2 | 90  | 1  | 3  | 3  |
| 33  | f | 61 | Osteomyelofibrose         | 85   | 1 | 0 | 1 | 316 | 3  | 1  | 3  |
| 34  | m | 61 | Chr. Myelose              | 38   | 1 | 0 | 1 | 124 | 1  | 4  | 3  |
| 35  | m | 38 | Akute Leukose             | 23   | 2 | 1 | 2 | 70  | 4  | 4  | 4  |
| 36  | m | 66 | Chr. Myelose              | 169  | 1 | 0 | 1 | 100 | 4  | 1  | 2  |
| 37  | m | 31 | Chr. Myelose              | 44   | 4 | 3 | 0 | 00  | 3  | 1  | 1  |
| 38  | f | 73 | Chr. Myelose              | 51   | 2 | 1 | 1 | 227 | 3  | 4  | 3  |
| 39  | f | 60 | Splenomegalie m.Hyperspl. | 52   | 1 | 0 | 1 | 371 | 1  | 2  | 3  |
| 40  | f | 45 | Akute Leukose             | 41   | 1 | 0 | 2 | 51  | 4  | 4  | 4  |
| 41  | m | 67 | Plasmozytom               | 55   | 2 | 3 | - | --  | -  | -  | -  |
| 42  | m | 67 | Erythroblastose           | 36   | 2 | 1 | - | --  | 1  | 2  | 3  |
| 43  | m | 56 | Idiop. Panmyelopathie     | 28   | 2 | 5 | 2 | 61  | 3  | 3  | 3  |
| 44  | m | 58 | Akute Leukose             | 19   | 2 | 5 | 1 | 176 | 4  | 4  | 3  |
| 45  | f | 65 | Panzytop. n. Zytostatika  | 10,5 | 2 | 1 | 2 | 70  | 1  | 2  | 2  |
| 46  | m | 51 | Akute Leukose             | 15   | 1 | 0 | 1 | 125 | 4  | 4  | 1  |
| 47  | f | 54 | Chr.lymph.Leukämie        | 22   | 2 | 1 | 2 | 90  | 4  | 4  | 3  |
| 48  | f | 23 | Idiop. Panmyelopathie     | 44   | 2 | 5 | 3 | 41  | 4  | 3  | 3  |
| 49  | f | 73 | M. Biermer (n.Op.)        | 106  | 1 | 0 | 1 | 152 | -  | -  | -  |
| 50  | f | 59 | Morbus Werlhof n.Op.      | 35   | 2 | 4 | 0 | 00  | 2  | 2  | 2  |
| 51  | f | 63 | Idiop. Panmyelopathie     | 50   | 2 | 1 | 2 | 45  | 1  | 3  | 3  |
| 52  | m | 37 | Morbus Hodgkin            | 82   | 1 | 0 | 1 | 107 | -  | -  | -  |
| 53  | f | 71 | Lymphosarkomatose         | 5    | 1 | 0 | - | --  | -  | -  | -  |
| 54  | f | 39 | Morbus Werlhof            | 36   | 2 | 1 | 2 | 78  | 2  | 2  | 1  |
| 55  | m | 42 | Morbus Hodgkin            | 68   | 1 | 0 | 1 | 265 | 3  | 3  | 3  |
| 56  | m | 72 | Chr.lymph.Leukämie        | 109  | 2 | 1 | 1 | 125 | 4  | 4  | 3  |
| 57  | f | 70 | Hepatosplenom.u.Hyperspl. | 70   | 1 | 0 | 1 | 183 | 1  | 2  | 2  |
| 58  | f | 44 | Morbus Werlhof n. Op.     | 66   | 2 | 2 | 0 | 00  | 2  | 2  | 1  |
| 59  | m | 57 | Akute Leukose             | 63   | 1 | 0 | 1 | 111 | 4  | 4  | 3  |
| 60  | m | 48 | Hypersplenie              | 65   | 2 | 1 | 1 | 113 | 1  | 3  | 2  |

Tabelle I: Übersicht des untersuchten Krankengutes  
(Erläuterungen siehe nächste Seite)

# Erläuterungen zu Tabelle I:

|      |   |                                                |                                                           |                                                     |
|------|---|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| G    | = | Geschlecht                                     |                                                           |                                                     |
| A    | = | Alter                                          |                                                           |                                                     |
| Thr. | = | Thrombozytenzahl im thrombozytenreichen Plasma | $\times 1000/\text{mm}^3$                                 |                                                     |
| 1    | = | Therapie:                                      | 1 = keine<br>3 = Splenektomie                             | 2 = Medikament<br>4 = 2 + 3                         |
| 2    | = | Medikamente:                                   | 0 = keine<br>2 = Immunsupr.<br>4 = 1 + 2                  | 1 = Glukokortikoide<br>3 = Zytostatika<br>5 = 1 + 3 |
| 3    | = | Milz:                                          | 0 = nicht vorhanden.<br>1 = vergrößert<br>3 = verkleinert | - = nicht untersucht<br>2 = normal                  |
| 4    | = | Milz:                                          | Szintigramm, Angabe in $\text{cm}^2$                      |                                                     |
| 5a   | = | Erythropoese:                                  | - = nicht unters.<br>2 = normoreg.<br>4 = areg.           | 1 = hyperregenerator.<br>3 = hyporeg.               |
| 5b   | = | Granulopoese:                                  | - = nicht unters.<br>2 = normoreg.<br>4 = areg.           | 1 = hyperreg.<br>3 = hyporeg.                       |
| 5c   | = | Thrombozyto-<br>poese:                         | - = nicht unters.<br>2 = normoreg.<br>4 = areg.           | 1 = hyperreg.<br>3 = hyporeg.                       |

# Erläuterungen zu Tabelle II:

|                      |   |                                                         |                                        |
|----------------------|---|---------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| ThrTRP               | = | Thrombozytenzahl im thrombozytenreichen Plasma          | Angabe in $\times 1000/\text{mm}^3$    |
| GAPDH-1              | = | Intrathrombozytäre Enzyme n. OHLER (14)                 | Angabe in I.E./ $10^{11}$ Thrombozyten |
| GAPDH-2              | = | Intrathrombozytäre Enzyme n. OHLER modifiziert          | Angabe in I.E./ $10^{11}$ Thrombozyten |
| GAPDH-P <sub>1</sub> | = | Plasmaenzyme                                            | Angabe in mU/ml                        |
| GAPDH-P <sub>2</sub> | = | Plasmaenzyme des verdünnten thrombozytenreichen Plasmas | Angabe in mU/ml                        |
| GAPDH-S              | = | Serumenzyme                                             | Angabe in mU/ml                        |

|                    | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| TRP                | 313,0 | 288,0 | 187,0 | 203,0 | 217,0 | 184,0 | 142,0 | 141,0 | 273,0 | 197,0 |
| PDH-1              | 162,9 | 160,7 | 144,3 | 108,5 | 117,1 | 134,2 | 117,4 | 128,5 | 148,5 | 160,0 |
| PDH-2              |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| PDH-P              | 61,9  | 53,3  | 75,4  | 40,0  | 34,9  | 42,1  | 43,2  | 45,9  | 40,6  | 39,7  |
| PDH-P <sup>1</sup> | 69,1  | 49,8  | 74,8  | 34,9  | 34,9  | 39,2  | 46,4  | 60,5  | 38,5  | 38,3  |
| -1                 | 146,1 | 169,6 | 159,0 | 127,0 | 122,9 | 133,7 | 154,1 | 145,6 | 167,9 | 164,8 |
| -2                 |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| -P                 | 52,9  | 50,8  | 34,5  | 36,1  | 26,9  | 42,5  | 30,3  | 44,1  | 38,7  | 34,3  |
| -P <sup>1</sup>    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| -S <sup>2</sup>    | 53,4  | 49,6  | 35,5  | 36,7  | 28,5  | 42,0  | 30,6  | 57,2  | 37,2  | 32,9  |
| K-1                | 167,9 | 159,5 | 128,8 | 118,5 | 131,1 | 123,4 | 113,6 | 134,8 | 146,7 | 135,0 |
| K-2                |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| K-P                | 74,2  | 77,8  | 67,1  | 72,1  | 82,2  | 88,2  | 81,4  | 91,9  | 81,5  | 61,4  |
| K-P <sup>1</sup>   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| K-S <sup>2</sup>   | 75,7  | 77,0  | 67,9  | 63,3  | 68,1  | 89,7  | 85,1  | 124,9 | 79,8  | 56,7  |
| H-1                | 170,4 | 183,7 | 175,9 | 141,9 | 144,9 | 149,1 | 155,8 | 141,7 | 170,0 | 187,3 |
| H-2                |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| H-P                | 181,5 | 133,3 | 81,9  | 81,7  | 108,3 | 97,9  | 69,1  | 124,9 | 77,3  | 149,4 |
| H-P <sup>1</sup>   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| H-S <sup>2</sup>   | 173,9 | 135,6 | 89,0  | 84,1  | 113,6 | 113,6 | 66,9  | 202,0 | 84,0  | 158,0 |
|                    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|                    | 11    | 12    | 13    | 14    | 15    | 16    | 17    | 18    | 19    | 20    |
| TRP                | 422,0 | 283,0 | 324,0 | 309,0 | 253,0 | 7,0   | 115,0 | 18,0  | 4,0   | 7,5   |
| PDH-1              | 112,1 | 145,8 | 105,9 | 99,2  | 156,9 | 270,2 | 183,7 | 137,2 | 297,2 | 118,5 |
| PDH-2              | 128,5 | 147,1 | 108,6 | 100,8 | 157,5 |       |       |       |       |       |
| PDH-P              | 74,8  | 45,7  | 66,9  | 48,4  | 39,1  | 41,5  | 53,8  | 81,2  | 92,4  | 90,8  |
| PDH-P <sup>1</sup> | 62,8  | 38,9  | 56,9  | 44,6  | 36,2  |       |       |       |       |       |
| PDH-S <sup>2</sup> | 82,6  | 47,4  | 73,0  | 53,6  | 37,5  | 45,4  | 53,3  | 74,5  | 104,9 | 83,3  |
| -1                 | 144,2 | 188,0 | 162,2 | 148,7 | 193,7 | 265,0 | 196,0 | 111,2 | 389,5 | 146,8 |
| -2                 | 146,3 | 190,8 | 163,3 | 150,0 | 194,6 |       |       |       |       |       |
| -P                 | 55,2  | 40,3  | 48,6  | 47,8  | 35,7  | 42,8  | 58,4  | 54,1  | 42,2  | 34,3  |
| -P <sup>1</sup>    | 43,7  | 30,1  | 44,0  | 43,0  | 33,6  |       |       |       |       |       |
| -S <sup>2</sup>    | 51,7  | 46,9  | 53,0  | 52,9  | 34,7  | 47,8  | 56,5  | 53,1  | 44,4  | 34,0  |
| K-1                | 125,1 | 136,8 | 127,6 | 124,1 | 159,8 | 241,7 | 188,7 | 145,4 | 374,0 | 105,4 |
| K-2                | 127,9 | 141,1 | 129,5 | 126,5 | 161,5 |       |       |       |       |       |
| K-P                | 71,4  | 66,0  | 53,8  | 43,2  | 58,7  | 62,2  | 73,0  | 123,7 | 76,0  | 43,0  |
| K-P <sup>1</sup>   | 59,8  | 50,1  | 47,5  | 37,6  | 54,8  |       |       |       |       |       |
| K-S <sup>2</sup>   | 73,6  | 69,0  | 61,0  | 53,6  | 57,9  | 67,6  | 74,6  | 164,8 | 77,8  | 41,4  |
| H-1                | 172,2 | 200,7 | 174,8 | 154,8 | 210,5 | 360,5 | 289,2 | 165,5 | 359,0 | 137,6 |
| H-2                | 178,9 | 193,8 | 190,8 | 159,0 | 212,0 |       |       |       |       |       |
| H-P                | 199,8 | 144,4 | 208,0 | 140,6 | 212,6 | 184,8 | 222,2 | 367,2 | 206,3 | 92,5  |
| H-P <sup>1</sup>   | 172,4 | 123,4 | 151,3 | 126,3 | 204,1 |       |       |       |       |       |
| H-S <sup>2</sup>   | 202,1 | 126,1 | 197,7 | 171,6 | 202,0 | 181,8 | 222,1 | 363,6 | 224,2 | 91,8  |

\_\_\_\_\_ Tabelle II: Meßwerte für Normalpersonen (Nr. 1 - 15) und Patienten

(Nr. 16 - 60)

Erläuterungen s. Seite 44

| Nr.                  | 21    | 22    | 23    | 24    | 25    | 26    | 27    | 28    | 29    | 30    |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ThrTRP               | 59,0  | 41,0  | 31,0  | 103,0 | 108,0 | 151,0 | 7,0   | 133,0 | 10,0  | 37,0  |
| GAPDH-1              | 144,2 | 109,8 | 180,9 | 137,6 | 147,1 | 120,4 | 361,7 | 138,9 | 280,0 | 192,0 |
| GAPDH-2              |       |       |       |       |       |       |       |       | 297,5 | 198,8 |
| GAPDH-P <sub>1</sub> | 115,4 | 94,5  | 207,8 | 82,7  | 98,3  | 73,1  | 33,5  | 57,7  | 35,5  | 37,2  |
| GAPDH-P <sub>2</sub> |       |       |       |       |       |       |       |       | 32,6  | 34,4  |
| GAPDH-S <sub>2</sub> | 98,1  | 132,8 | 201,0 | 77,4  | 82,7  | 78,3  | 26,9  | 56,1  | 28,7  | 36,4  |
| PK-1                 | 96,8  | 117,0 | 146,4 | 138,9 | 119,3 | 143,5 | 329,4 | 211,8 | 343,6 | 226,5 |
| PK-2                 |       |       |       |       |       |       |       |       | 370,1 | 237,7 |
| PK-P                 | 82,4  | 62,6  | 52,8  | 62,8  | 62,3  | 58,4  | 25,6  | 37,9  | 35,5  | 33,5  |
| PK-P <sub>1</sub>    |       |       |       |       |       |       |       |       | 32,6  | 29,1  |
| PK-S <sub>2</sub>    | 60,0  | 73,1  | 51,8  | 52,1  | 53,1  | 53,1  | 25,5  | 38,2  | 30,5  | 30,8  |
| PGK-1                | 128,1 | 152,9 | 172,5 | 155,9 | 152,1 | 137,9 | 345,4 | 162,9 | 254,5 | 222,4 |
| PGK-2                |       |       |       |       |       |       |       |       | 298,2 | 237,7 |
| PGK-P                | 156,9 | 75,3  | 115,9 | 111,5 | 124,2 | 137,4 | 45,7  | 55,5  | 71,9  | 46,4  |
| PGK-P <sub>1</sub>   |       |       |       |       |       |       |       |       | 66,9  | 40,7  |
| PGK-S <sub>2</sub>   | 155,0 | 104,3 | 98,9  | 88,9  | 104,9 | 117,6 | 46,6  | 55,5  | 59,6  | 36,6  |
| LDH-1                | 128,4 | 181,2 | 214,0 | 199,6 | 169,6 | 209,0 | 431,1 | 222,9 | 272,7 | 217,0 |
| LDH-2                |       |       |       |       |       |       |       |       | 272,7 | 225,9 |
| LDH-P                | 416,5 | 156,2 | 128,9 | 249,9 | 214,9 | 208,1 | 131,3 | 199,9 | 192,2 | 165,5 |
| LDH-P <sub>1</sub>   |       |       |       |       |       |       |       |       | 192,2 | 163,9 |
| LDH-S <sub>2</sub>   | 478,3 | 239,0 | 123,6 | 233,0 | 211,2 | 275,4 | 137,7 | 236,0 | 178,1 | 160,8 |

| Nr.                  | 31    | 32    | 33    | 34    | 35     | 36    | 37     | 38    | 39    | 40    |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|
| ThrTRP               | 39,0  | 53,0  | 85,0  | 38,0  | 23,0   | 169,0 | 44,0   | 51,0  | 52,0  | 41,0  |
| GAPDH-1              | 167,4 | 168,6 | 134,2 | 137,1 | 151,5  | 122,6 | 190,4  | 126,8 | 123,3 | 110,8 |
| GAPDH-2              | 171,5 |       |       |       |        |       |        |       |       |       |
| GAPDH-P              | 50,6  | 63,6  | 117,3 | 57,6  | 72,1   | 64,1  | 159,4  | 35,3  | 33,9  | 88,2  |
| GAPDH-P <sub>1</sub> | 48,8  |       |       |       |        |       |        |       |       |       |
| GAPDH-S <sub>2</sub> | 50,4  | 47,0  | 120,9 | 54,1  | 70,5   | 54,9  | 154,0  | 27,0  | 33,0  | 72,2  |
| PK-1                 | 219,5 | 169,4 | 156,1 | 116,3 | 167,4  | 147,8 | 233,4  | 191,7 | 176,6 | 152,1 |
| PK-2                 | 223,2 |       |       |       |        |       |        |       |       |       |
| PK-P                 | 29,6  | 50,1  | 70,7  | 45,4  | 44,5   | 60,9  | 262,9  | 34,7  | 33,5  | 35,2  |
| PK-P <sub>1</sub>    | 27,7  |       |       |       |        |       |        |       |       |       |
| PK-S <sub>2</sub>    | 28,7  | 38,3  | 61,9  | 42,4  | 41,7   | 45,4  | 269,6  | 30,4  | 33,9  | 30,9  |
| PGK-1                | 201,8 | 169,7 | 150,9 | 158,1 | 174,7  | 143,0 | 316,1  | 211,0 | 118,1 | 107,0 |
| PGK-2                | 211,8 |       |       |       |        |       |        |       |       |       |
| PGK-P                | 48,4  | 64,0  | 101,7 | 45,3  | 71,7   | 70,9  | 248,7  | 49,9  | 61,4  | 56,7  |
| PGK-P <sub>1</sub>   | 44,1  |       |       |       |        |       |        |       |       |       |
| PGK-S <sub>2</sub>   | 47,2  | 49,8  | 103,4 | 45,4  | 73,7   | 64,4  | 236,3  | 49,3  | 59,1  | 58,4  |
| LDH-1                | 243,3 | 186,7 | 213,8 | 172,6 | 207,8  | 212,0 | 287,0  | 224,9 | 176,2 | 101,5 |
| LDH-2                | 281,3 |       |       |       |        |       |        |       |       |       |
| LDH-P                | 158,5 | 170,7 | 799,9 | 109,8 | 1000,0 | 193,9 | 1599,9 | 176,7 | 169,4 | 266,5 |
| LDH-P <sub>1</sub>   | 142,3 |       |       |       |        |       |        |       |       |       |
| LDH-S <sub>2</sub>   | 178,3 | 135,2 | 680,0 | 109,5 | 909,1  | 181,8 | 1652,7 | 183,6 | 173,2 | 270,0 |

Tabelle II: Meßwerte für Normalpersonen (Nr. 1 - 15) und Patienten (Nr. 16 - 60)

Erläuterungen siehe Seite 44

| Nr.                  | 41    | 42    | 43    | 44    | 45    | 46    | 47    | 48    | 49    | 50    |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ThrTRP               | 55,0  | 36,0  | 28,0  | 19,0  | 10,5  | 15,0  | 22,0  | 44,0  | 106,9 | 35,0  |
| GAPDH-1              | 70,4  | 169,6 | 197,3 | 219,4 | 254,4 | 227,8 | 152,0 | 103,7 | 137,2 | 141,2 |
| GAPDH-2              |       | 175,0 | 263,2 | 246,4 | 266,2 | 243,4 | 162,9 | 109,5 | 138,8 | 152,9 |
| GAPDH-P              | 52,3  | 42,8  | 110,3 | 117,4 | 25,7  | 58,2  | 66,5  | 81,2  | 118,6 | 59,7  |
| GAPDH-P <sup>1</sup> |       | 41,5  | 97,5  | 111,7 | 24,4  | 55,4  | 64,0  | 78,2  | 116,7 | 55,1  |
| GAPDH-S <sup>2</sup> | 48,2  | 46,6  |       | 82,5  | 26,5  | 48,9  | 63,1  | 84,0  | 139,6 | 90,3  |
| PK-1                 | 121,6 | 185,8 | 321,4 | 305,2 | 294,3 | 296,9 | 260,3 | 225,0 | 170,1 | 345,1 |
| PK-2                 |       | 184,3 | 335,8 | 327,4 | 316,3 | 300,0 | 270,6 | 232,2 | 171,5 | 346,2 |
| PK-P                 | 43,8  | 28,9  | 47,4  | 43,0  | 33,0  | 31,1  | 30,9  | 54,8  | 25,4  | 29,1  |
| PK-P <sup>1</sup>    |       | 27,7  | 43,2  | 37,6  | 30,5  | 29,3  | 28,3  | 51,5  | 23,3  | 28,8  |
| PK-S <sup>2</sup>    | 39,9  | 28,5  |       | 35,6  | 32,0  | 25,8  | 30,5  | 69,2  | 28,5  | 59,2  |
| PGK-1                | 101,9 | 178,2 | 203,2 | 279,4 | 432,0 | 250,8 | 242,9 | 206,1 | 196,5 | 284,4 |
| PGK-2                |       | 182,5 | 280,7 | 336,0 | 480,0 | 302,9 | 247,8 | 213,9 | 200,0 | 289,5 |
| PGK-P                | 76,8  | 76,3  | 144,1 | 99,0  | 66,1  | 92,4  | 56,0  | 47,4  | 73,6  | 36,5  |
| PGK-P <sup>1</sup>   |       | 74,7  | 119,9 | 89,2  | 60,6  | 84,0  | 53,0  | 45,9  | 69,6  | 34,9  |
| PGK-S <sup>2</sup>   | 70,5  | 73,2  |       | 82,9  | 63,7  | 72,1  | 55,2  | 53,8  | 83,2  | 70,3  |
| LDH-1                | 106,7 | 159,2 | 297,3 | 328,2 | 435,3 | 304,2 | 314,8 | 273,4 | 189,5 | 324,0 |
| LDH-2                |       | 159,2 | 314,0 | 364,9 | 509,2 | 368,0 | 403,2 | 318,0 | 201,6 | 346,2 |
| LDH-P                | 157,5 | 239,9 | 125,5 | 229,8 | 259,6 | 169,4 | 222,2 | 259,7 | 149,1 | 128,1 |
| LDH-P <sup>1</sup>   |       | 239,9 | 120,4 | 222,2 | 253,3 | 157,3 | 205,9 | 237,9 | 146,8 | 119,0 |
| LDH-S <sup>2</sup>   | 152,7 | 288,5 |       | 233,0 | 248,9 | 143,0 | 227,2 | 271,2 | 181,8 | 171,5 |

| Nr.                  | 51    | 52    | 53    | 54    | 55    | 56    | 57    | 58    | 59    | 60    |
|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ThrTRP               | 50,0  | 82,0  | 5,0   | 36,0  | 68,0  | 109,0 | 70,0  | 66,0  | 63,0  | 65,0  |
| GAPDH-1              | 118,9 | 135,2 | 165,0 | 241,2 | 169,3 | 157,2 | 221,8 | 400,0 | 180,0 | 208,6 |
| GAPDH-2              | 127,2 | 148,1 | 197,7 | 268,2 | 175,9 | 168,7 |       |       |       | 210,9 |
| GAPDH-P              | 38,7  | 89,1  | 83,9  | 64,3  | 36,4  | 101,3 | 69,2  | 96,3  | 68,6  | 35,7  |
| GAPDH-P <sup>1</sup> | 34,3  | 77,0  | 78,5  | 55,8  | 30,7  | 87,5  |       |       |       | 34,1  |
| GAPDH-S <sup>2</sup> | 42,0  | 98,9  | 96,0  | 63,6  | 43,3  | 103,3 | 93,0  | 106,6 | 68,3  | 34,1  |
| PK-1                 | 187,6 | 218,8 | 254,0 | 398,8 | 210,0 | 168,9 | 253,5 | 324,1 | 189,5 | 237,8 |
| PK-2                 | 195,5 | 220,6 | 313,4 | 406,8 | 212,4 | 172,5 |       |       |       | 238,8 |
| PK-P                 | 51,8  | 30,0  | 156,4 | 27,7  | 24,9  | 36,7  | 23,0  | 30,6  | 37,3  | 25,7  |
| PK-P <sup>1</sup>    | 47,2  | 27,8  | 146,8 | 25,6  | 22,9  | 31,7  |       |       |       | 24,9  |
| PK-S <sup>2</sup>    | 65,7  | 33,6  | 149,0 | 30,4  | 26,2  | 37,8  | 26,9  | 32,0  | 36,5  | 24,6  |
| PGK-1                | 114,5 | 177,2 | 212,4 | 343,5 | 228,0 | 189,0 | 230,5 | 389,9 | 244,5 | 216,5 |
| PGK-2                | 122,0 | 181,0 | 265,7 | 354,9 | 238,0 | 201,3 |       |       |       | 223,8 |
| PGK-P                | 34,2  | 53,5  | 127,8 | 44,2  | 46,8  | 94,5  | 124,9 | 118,6 | 101,8 | 88,1  |
| PGK-P <sup>1</sup>   | 29,9  | 49,5  | 119,3 | 38,4  | 39,3  | 77,8  |       |       |       | 82,8  |
| PGK-S <sup>2</sup>   | 47,8  | 60,9  | 134,8 | 50,1  | 78,2  | 101,5 | 122,7 | 147,1 | 101,6 | 85,8  |
| LDH-1                | 206,5 | 227,9 | 262,3 | 413,5 | 236,1 | 239,5 | 234,4 | 438,3 | 184,9 | 267,1 |
| LDH-2                | 231,8 | 239,4 | 383,8 | 458,4 | 248,4 | 267,0 |       |       |       | 284,6 |
| LDH-P                | 208,1 | 250,0 | 908,4 | 122,0 | 153,8 | 253,0 | 195,8 | 181,5 | 399,9 | 131,5 |
| LDH-P <sup>1</sup>   | 206,3 | 237,7 | 909,4 | 103,5 | 146,9 | 219,5 |       |       |       | 119,0 |
| LDH-S <sup>2</sup>   | 241,4 | 252,1 | 825,9 | 144,1 | 156,6 | 284,0 | 181,8 | 252,7 | 356,5 | 128,0 |

Tabelle II: Meßwerte für Normalpersonen (Nr. 1 - 15) und Patienten (Nr. 16 - 60)

Erläuterungen siehe Seite 44

LDH

| Art der Varianz       | SAQ       | FG | MAQ      | F     | p      |
|-----------------------|-----------|----|----------|-------|--------|
| zwischen den Gruppen  | 249630,19 | 4  | 62407,54 | 25,37 | < 0,01 |
| innerhalb der Gruppen | 108216,03 | 44 | 2459,45  |       |        |
| Total                 | 357846,22 | 48 |          |       |        |

PK

| Art der Varianz       | SAQ       | FG | MAQ      | F     | p      |
|-----------------------|-----------|----|----------|-------|--------|
| zwischen den Gruppen  | 167615,81 | 4  | 41903,95 | 17,19 | < 0,01 |
| innerhalb der Gruppen | 107217,61 | 44 | 2436,76  |       |        |
| Total                 | 274833,43 | 48 |          |       |        |

PGK

| Art der Varianz       | SAQ       | FG | MAQ      | F     | p      |
|-----------------------|-----------|----|----------|-------|--------|
| zwischen den Gruppen  | 210209,77 | 4  | 52552,44 | 21,78 | < 0,01 |
| innerhalb der Gruppen | 106140,80 | 44 | 2412,29  |       |        |
| Total                 | 316350,58 | 48 |          |       |        |

GAPDH

| Art der Varianz       | SAQ       | FG | MAQ      | F     | p      |
|-----------------------|-----------|----|----------|-------|--------|
| zwischen den Gruppen  | 131443,44 | 4  | 32860,86 | 20,95 | < 0,01 |
| innerhalb der Gruppen | 68988,06  | 44 | 1567,91  |       |        |
| Total                 | 200431,49 | 48 |          |       |        |

Tabelle III a: Ergebnisse der einfachen Varianzanalyse für intrathrombozytäre Enzymaktivitäten bei fünf Gruppen verschiedener Thrombozytopoese

Erläuterungen:

SAQ : Summe der Abweichungsquadrate

MAQ : Mittleres Abweichungsquadrat

FG : Freiheitsgrade, F : Testgröße

p : Irrtumswahrscheinlichkeit

LDH

| Art der Varianz       | SAQ        | FG | MAQ      | F    | p      |
|-----------------------|------------|----|----------|------|--------|
| zwischen den Gruppen  | 398961,21  | 4  | 99740,30 | 1,97 | > 0,05 |
| innerhalb der Gruppen | 2229578,58 | 44 | 50672,24 |      |        |
| Total                 | 2628539,79 | 48 |          |      |        |

PK

| Art der Varianz       | SAQ      | FG | MAQ    | F    | p      |
|-----------------------|----------|----|--------|------|--------|
| zwischen den Gruppen  | 3248,26  | 4  | 812,06 | 0,83 | > 0,05 |
| innerhalb der Gruppen | 42736,49 | 44 | 971,28 |      |        |
| Total                 | 45984,76 | 48 |        |      |        |

PGK

| Art der Varianz       | SAQ      | FG | MAQ     | F    | p      |
|-----------------------|----------|----|---------|------|--------|
| zwischen den Gruppen  | 3578,42  | 4  | 894,60  | 0,77 | > 0,05 |
| innerhalb der Gruppen | 51097,49 | 44 | 1161,30 |      |        |
| Total                 | 54675,92 | 48 |         |      |        |

GAPDH

| Art der Varianz       | SAQ      | FG | MAQ     | F    | p      |
|-----------------------|----------|----|---------|------|--------|
| zwischen den Gruppen  | 9587,31  | 4  | 2396,82 | 2,58 | < 0,05 |
| innerhalb der Gruppen | 38794,60 | 44 | 881,69  |      |        |
| Total                 | 48381,91 | 48 |         |      |        |

---

Tabelle III b: Ergebnisse der einfachen Varianzanalyse für  
Plasma-Enzymaktivitäten bei fünf Gruppen  
verschiedener Thrombozytopenose

| Gruppenvergleich |           | Enzym | Prüfgröße(S) | p     |
|------------------|-----------|-------|--------------|-------|
|                  |           | LDH   | 2,615        | >0,05 |
| 1                | 2         | PK    | 2,210        | >0,05 |
| hyperreg. -      | normoreg. | PGK   | 2,143        | >0,05 |
|                  |           | GAPDH | 3,207        | >0,05 |
|                  |           | LDH   | 6,576        | <0,01 |
| 1                | 3         | PK    | 5,744        | <0,01 |
| hyperreg. -      | hyporeg.  | PGK   | 6,173        | <0,01 |
|                  |           | GAPDH | 7,421        | <0,01 |
|                  |           | LDH   | 7,657        | <0,01 |
| 1                | 4         | PK    | 6,370        | <0,01 |
| hyperreg. -      | areg.     | PGK   | 6,634        | <0,01 |
|                  |           | GAPDH | 6,540        | <0,01 |
|                  |           | LDH   | 8,901        | <0,01 |
| 1                | 5         | PK    | 7,276        | <0,01 |
| hyperreg. -      | Normalp.  | PGK   | 8,335        | <0,01 |
|                  |           | GAPDH | 8,308        | <0,01 |
|                  |           | LDH   | 2,794        | <0,05 |
| 2                | 3         | PK    | 2,527        | >0,05 |
| normoreg. -      | hyporeg.  | PGK   | 2,982        | >0,05 |
|                  |           | GAPDH | 2,860        | >0,05 |
|                  |           | LDH   | 4,667        | >0,01 |
| 2                | 4         | PK    | 3,851        | <0,05 |
| normoreg.-       | areg.     | PGK   | 4,158        | >0,01 |
|                  |           | GAPDH | 3,086        | >0,05 |
|                  |           | LDH   | 4,924        | <0,01 |
| 2                | 5         | PK    | 3,944        | <0,01 |
| normoreg. -      | Normalp.  | PGK   | 4,959        | <0,01 |
|                  |           | GAPDH | 3,728        | <0,05 |

| Gruppenvergleich |               | Enzym | S     | p     |
|------------------|---------------|-------|-------|-------|
| 3<br>hyporeg. -  | 4<br>areg.    | LDH   | 3,008 | >0,05 |
|                  |               | PK    | 2,261 | >0,05 |
|                  |               | PGK   | 2,187 | >0,05 |
|                  |               | GAPDH | 0,976 | >0,05 |
| 3<br>hyporeg. -  | 5<br>Normalp. | LDH   | 3,165 | >0,05 |
|                  |               | PK    | 2,120 | >0,05 |
|                  |               | PGK   | 2,945 | >0,05 |
|                  |               | GAPDH | 1,327 | >0,05 |
| 4<br>areg. -     | 5<br>Normalp. | LDH   | 0,792 | >0,05 |
|                  |               | PK    | 0,773 | >0,05 |
|                  |               | PGK   | 0,134 | >0,05 |
|                  |               | GAPDH | 0,051 | >0,05 |

Tabelle III c: Signifikanztest von SCHEFFÉ für intra-thrombozytäre Enzymaktivitäten bei fünf Gruppen verschiedener Thrombozytopoese (S (0,05) = 3,212, S (0,01) = 3,888)

| Gruppenvergleich                | Enzym | Prüfgröße(S) | p     |
|---------------------------------|-------|--------------|-------|
| hyperreg. - normoreg.           | GAPDH | 1,414        | >0,05 |
| hyperreg. - hyporeg.            | GAPDH | 0,123        | >0,05 |
| hyperreg. - areg.               | GAPDH | 0,607        | >0,05 |
| normoreg. - hyporeg.            | GAPDH | 1,737        | >0,05 |
| hyperreg. - Normal-<br>personen | GAPDH | 1,858        | >0,05 |
| normoreg. - areg.               | GAPDH | 1,872        | >0,05 |
| normoreg. - Normalp.            | GAPDH | 0,044        | >0,05 |
| hypreg. - areg.                 | GAPDH | 0,590        | >0,05 |
| hyporeg. - Normalp.             | GAPDH | 2,559        | >0,05 |
| areg. - Normalp.                | GAPDH | 2,337        | >0,05 |

Tabelle III d: Signifikanztest von SCHEFFÉ für das Plasma-Enzym GAPDH bei fünf Gruppen verschiedener Thrombozytopoese (S (0,05) = 3,212)

LDH

| Art der Varianz       | SAQ       | FG | MAQ     | F    | p     |
|-----------------------|-----------|----|---------|------|-------|
| zwischen den Gruppen  | 11702,53  | 2  | 5851,26 | 0,77 | >0,05 |
| innerhalb der Gruppen | 218243,96 | 29 | 7525,65 |      |       |
| Total                 | 229946,49 | 31 |         |      |       |

PK

| Art der Varianz       | SAQ       | FG | MAQ     | F    | p     |
|-----------------------|-----------|----|---------|------|-------|
| zwischen den Gruppen  | 9745,13   | 2  | 4872,56 | 0,75 | >0,05 |
| innerhalb der Gruppen | 188609,66 | 29 | 6503,78 |      |       |
| Total                 | 198354,79 | 31 |         |      |       |

PGK

| Art der Varianz       | SAQ       | FG | MAQ     | F    | p     |
|-----------------------|-----------|----|---------|------|-------|
| zwischen den Gruppen  | 5097,60   | 2  | 2548,79 | 0,39 | >0,05 |
| innerhalb der Gruppen | 190018,05 | 29 | 6552,34 |      |       |
| Total                 | 195115,65 | 31 |         |      |       |

GAPDH

| Art der Varianz       | SAQ       | FG | MAQ     | F    | p     |
|-----------------------|-----------|----|---------|------|-------|
| zwischen den Gruppen  | 2018,95   | 2  | 1009,47 | 0,25 | >0,05 |
| innerhalb der Gruppen | 114995,60 | 29 | 3965,36 |      |       |
| Total                 | 117014,55 | 31 |         |      |       |

---

Tabelle IV a: Ergebnisse der einfachen Varianzanalyse für  
intrathrombozytäre Enzymaktivitäten bei drei  
Gruppen verschiedener Milzgröße ( $F(0,05) = 3,330$ )  
Erläuterungen siehe Seite 48

LDH

| Art der Varianz       | SAQ       | FG | MAQ      | F    | p     |
|-----------------------|-----------|----|----------|------|-------|
| zwischen den Gruppen  | 20915,44  | 2  | 10457,72 | 0,33 | >0,05 |
| innerhalb der Gruppen | 901762,01 | 29 | 31095,24 |      |       |
| Total                 | 922677,45 | 31 |          |      |       |

PK

| Art der Varianz       | SAQ     | FG | MAQ    | F    | p     |
|-----------------------|---------|----|--------|------|-------|
| zwischen den Gruppen  | 132,87  | 2  | 66,43  | 0,35 | >0,05 |
| innerhalb der Gruppen | 5419,64 | 29 | 168,88 |      |       |
| Total                 | 5552,51 | 31 |        |      |       |

PGK

| Art der Varianz       | SAQ      | FG | MAQ     | F    | p     |
|-----------------------|----------|----|---------|------|-------|
| zwischen den Gruppen  | 3377,01  | 2  | 1688,50 | 2,18 | >0,05 |
| innerhalb der Gruppen | 22424,29 | 29 | 773,25  |      |       |
| Total                 | 25801,30 | 31 |         |      |       |

GAPDH

| Art der Varianz       | SAQ      | FG | MAQ     | F    | p     |
|-----------------------|----------|----|---------|------|-------|
| zwischen den Gruppen  | 876,77   | 2  | 438,38  | 0,37 | >0,05 |
| innerhalb der Gruppen | 33860,36 | 29 | 1167,59 |      |       |
| Total                 | 34737,13 | 31 |         |      |       |

---

Tabelle IV b: Ergebnisse der einfachen Varianzanalyse für  
 Plasma-Enzymaktivitäten bei drei Gruppen  
 verschiedener Milzgröße (F (0,05) = 3,330)  
 Erläuterungen siehe Seite 48

|       | i.E.    | P       |
|-------|---------|---------|
| LDH   | -0,2118 | 0,1587  |
| PK    | -0,2021 | -0,0604 |
| PGK   | -0,1935 | 0,1116  |
| GAPDH | -0,2101 | -0,1051 |

---

Tabelle V: Korrelationskoeffizienten für die Beziehung zwischen Milzgewicht und intrathrombozytären Enzymaktivitäten (i.E.) sowie Plasma-Enzymaktivitäten (P) (n=32)

|       | N      | P       |
|-------|--------|---------|
| LDH   | 1,2482 | 0,4542  |
| PK    | 1,4867 | -0,7565 |
| PGK   | 0,6405 | 0,4201  |
| GAPDH | 1,3735 | -0,0094 |

---

Tabelle VI: t-Werte verbundener Stichproben für den Vergleich Plasma zu Serum Normalpersonen (N) (n=15) und Patienten (P) (n=45)

|       |   | LDH    | PK     | PGK    | GAPDH  |
|-------|---|--------|--------|--------|--------|
| LDH   | N | 0,362  | 0,371  | 0,423  | 0,094  |
|       | P | -0,037 | -0,091 | 0,069  | -0,091 |
| PK    | N | 0,093  | 0,032  | 0,304  | -0,014 |
|       | P | -0,048 | -0,128 | 0,017  | -0,128 |
| PGK   | N | -0,393 | -0,231 | 0,035  | 0,238  |
|       | P | -0,047 | -0,124 | 0,054  | 0,047  |
| GAPDH | N | 0,178  | 0,026  | 0,012  | -0,079 |
|       | P | -0,134 | -0,194 | -0,085 | -0,107 |

---

Tabelle VII: Korrelationskoeffizienten für die Beziehung zwischen intrathrombozytären Enzymaktivitäten und Plasma-Enzymaktivitäten bei Normalpersonen (N) (n=15) und Patienten (P) (n=45)

$$\begin{array}{llll}
 t_{LDH} & = & \underline{\underline{3,776}} & t_{PK} & = & \underline{\underline{4,352}} \\
 t_{PGK} & = & \underline{\underline{2,533}} & t_{GAPDH} & = & \underline{\underline{2,754}}
 \end{array}$$


---

Tabelle VIII: t-Werte unverbundener Stichproben für den Vergleich zweier Gruppen von Krankheiten  
 (Gruppe 1: ITP, idiopathische Panmyelopathie, Hypersplenie (n=15);  
 Gruppe 2: akute Leukose, chronische Myelose, Osteomyelofibrose, Plasmozytom (n=16) )

|       |   | A      | G      |
|-------|---|--------|--------|
| LDH   | I | 0,196  | 0,341  |
|       | P | 0,289  | 0,636  |
| PK    | I | 0,340  | 0,196  |
|       | P | 0,322  | 0,614  |
| PGK   | I | 0,111  | 0,533  |
|       | P | -0,184 | -0,223 |
| GAPDH | I | 0,047  | 0,213  |
|       | P | -0,245 | 0,205  |

---

Tabelle IX: Korrelationskoeffizienten für die Beziehung der intrathrombozytären Enzymaktivitäten (I) und Plasma-Enzymaktivitäten (P) zu Alter (A) und Geschlecht (G) bei Patienten (n=45)

$$\begin{aligned}
 t_{LDH} &= \underline{\underline{2,737}} & t_{PK} &= \underline{\underline{3,552}} \\
 t_{PGK} &= \underline{\underline{3,846}} & t_{GAPDH} &= \underline{\underline{2,815}}
 \end{aligned}$$


---

Tabelle X: t-Werte verbundener Stichproben für den Vergleich zwischen Enzymaktivitäten im verdünnten thrombozytenreichen Plasma und Serum-Enzymaktivitäten (n=23)

## Lebenslauf

Als Sohn des Betriebsleiters Albert Ehmann und seiner Ehefrau Gerda, geb. Defrient, wurde ich, Wolf Ehmann, am 30. November 1945 in Stuttgart geboren.

Von 1952 bis 1957 besuchte ich in Neckarrems die Volksschule. Danach trat ich in das Mörike-Gymnasium Ludwigsburg ein, an dem ich 1966 das Abitur bestand.

Nach einem vierteljährigen Krankenhauspraktikum und einem Semester an der naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität des Saarlandes begann ich im Sommersemester 1967 das Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Im März 1968 bestand ich das Vorphysikum und im Februar 1970 das Physikum.

Ich beabsichtige, das Studium der Medizin mit Staatsexamen und Promotion im Herbst 1973 in Mainz abzuschließen.







